

**Kalbin Elektriksel Aktivitesinin 3 Boyutlu Transmembran
Potansiyel Dağılımları Cinsinden Girişimsiz Olarak
Görüntülenmesi**

Program Kodu: 1001

Proje No: 111E258

Proje Yürütücüsü:

Doç. Dr. Yeşim SERİNAĞAOĞLU DOĞRUSÖZ

Bursiyerler:

Alireza Mazloumi Gavgani

Mir Mehdi Seyedebrahimi

Gizem Bedir

Fourough Gharbalchi No

Burssuz katkı sağlayan doktora öğrencisi:

Uğur Cünedioğlu

NİSAN 2015
(ARALIK 2015, REVİZYON)
ANKARA

Önsöz

Bu projede, 3 boyutlu miyokart dokusunda transmembran potansiyelleri cinsinden ters EKG probleminin çözülmesi, ve farklı kalp elektriksel dağılımları (normal ve aritmik) durumunda farklı ters EKG çözüm yöntemlerinin performanslarının karşılaştırması yapılmıştır. Dünyada da bu konuda artan bir ilgi mevcuttur, bu projedeki çalışmalarımız, uluslararası literatüre katkı sağlayacak nitelikte çalışmalar olmuştur. Bu projeyi destekleyerek bu imkanı bizlere sunduğu için TÜBİTAK'a, bize her zaman her konuda yardımcı olmak için çaba gösterdikleri için EEEAG personeline, projenin mali işlerini takip ederek bize destek sağlayan ODTÜ BAP personeline teşekkür ederiz.

Projemiz süresince özellikle doktora öğrencisi istihdam etmede çeşitli zorluklarla karşılaştık. Sonunda doktora öğrencileri yerine yüksek lisans öğrencileriyle çalışmalarımıza devam ettik. Bu proje kapsamında, çeşitli zamanlarda dört lisansüstü öğrenci desteklenmiştir. İki yüksek lisans tezi tamamlanmıştır (Bedir, Seyedebrahimi). Bir yüksek lisans tezi de bu projedeki yöntemlerle ancak epikart potansiyeller cinsinden çözümlerle tamamlanmıştır (Gharbalchi). Bu son tez TMP cinsinden olmadığı için proje çıktısı olarak gösterilmemiştir, ancak bu tezde yapılan çalışmaların ve geliştirilen yöntemlerin projeye büyük katkısı olmuştur.

Bu proje kapsamında yaptığımız çalışmalardan bir kısmı iki değişik uluslararası konferansta davetli konuşmacı olarak sunulmuştur. Bunun dışında üç de ulusal kongre bildirisi yayınlanmıştır. Proje çıktılarından SCI'de taranan uluslararası dergilere gönderilmek üzere iki makale hazırlanmış, biri gönderilmiş diğeri de son değişikliklerin ardından gönderilmeyi beklemektedir. Ayrıca proje çıktılarını özet olarak sunduğumuz bir web sayfası hazırlanmıştır. Bu sayfaya, <http://www.eee.metu.edu.tr/~yserin/projects/111E258web.htm> adresinden ulaşılabilir.

İçindekiler

Şekil Listesi.....	iv
Tablo Listesi	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI.....	5
2.1 Kalbin Elektrofizyolojisi.....	5
2.1.1 Kalbin Anatomisi.....	5
2.1.2 Kalbin Elektriksel İletim Sistemi.....	6
2.1.3 Kalbin Elektriksel Aktivitesinin Ölçümü.....	8
2.2 İleri ve Ters EKG Problemleri – Literatür Taraması	9
2.2.1 Kalbin Elektriksel Aktivitesinin Eşdeğer Modelleri.....	9
2.2.2 İleri EKG Probleminin Çözümü.....	11
2.2.3 Ters EKG Probleminin Çözümü	13
2.2.4 Konunun Güncel Durumu	17
3. TRANSMEMBRAN POTANSİYELLERİNİN BENZETİMİ.....	18
3.1 Aliev-Panfilov Modeli	18
3.2 Kalp Geometrileri.....	20
3.2.1 Auckland Kalp Modeli (AKM).....	21
3.2.2 Utah Kalp Modeli (UKM).....	21
3.2.3 Kalp Geometrileri Arası Dönüştürmeler.....	21
3.3 Benzetim Çalışmaları ve Sonuçlar	24
3.3.1 Fiber Yönelimlerinin TMP Dağılımlarına Etkisi.....	24
3.3.2 İzotropik, Anizotropik Karşılaştırması	25
3.3.3 Anizotropik Durumda, Fiber Yönelimine Hata Eklenerek Karşılaştırma Yapılması	28
3.3.4 Bir Başka Kalpten Alınan Fiber Yönelimi İle Benzetim.....	32
3.3.5 Fiber Yönelimlerinin TMP Dağılımlarına Etkisinin Tartışması	35
3.3.6 Değişik Kalp İletim ve Ritim Bozukluklarında TMP Dağılımlarının Elde Edilmesi	36
3.3.7 Normal Kalp Dokusunda, Normal Kalp Atımı Olduğu Durumda TMP Dağılımları	36
3.3.8 Normal Kalp Dokusunda, Ektopik Kalp Atımı Olduğu Durumda TMP Dağılımları	39
3.3.9 Kısmi İskemik Doku Varken, Normal Kalp Atımı Olduğu Durumda TMP Dağılımları	42
3.3.10 Kısmi İskemik Dokuda, Ektopik Kalp Atımı Olduğu Durumda TMP Dağılımları.....	44
3.3.11 Normal Kalp Dokusunda, WPW Sendromu Olduğu Durumda TMP Dağılımları.....	48
3.3.12 Değişik Kalp İletim ve Ritim Bozukluklarında TMP Dağılımları - Değerlendirme	49
4. İLERİ EKG PROBLEMİ VE ÇÖZÜMÜ.....	50

4.1 İleri EKG Probleminin Tanımı	50
4.2 İleri Problemin COMSOL Çoklu Fizik Ortamında Çözülmesi	54
4.3 İleri Problemin SCIRun Programında Çözülmesi	64
4.4 İleri Problem Çözümünün Değerlendirmesi	66
5. TERS EKG PROBLEMİ VE ÇÖZÜMÜ	67
5.1 Problemin Tanımı	67
5.2 Matematiksel Bilgiler	67
5.2.1 Tekil Değer Ayrışımı (SVD)	68
5.2.2 Lanczos Bidiyagonalizasyonu	68
5.3 Kullanılan Düzenleştirme Algoritmaları	68
5.3.1 Tikhonov Düzenlestirmesi	69
5.3.2 En Küçük Kareler QR Faktörizasyonu (LSQR)	69
5.3.3 Kırılmış Toplam En Küçük Kareler (TTLS)	70
5.3.4 Lanczos – Kırılmış Toplam En Küçük Kareler (LTTLS)	70
5.3.5 Bayesian En Büyük Sonsal Kestirim (Bayes-MAP)	71
5.4 Ters EKG Çözüm Karşılaştırmaları	72
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	86
REFERANSLAR	89

Şekil Listesi

Şekil 1. Kalp kasının katmanları (Jones, 2008)	5
Şekil 2. Kalbin anatomisi (Klabunde, 2004).....	6
Şekil 3. Tipik bir kardiyak aksiyon potansiyeli ve hücre zarının iyon geçirgenlik değişimi (Vander vd., 2000).....	7
Şekil 4. Örnek bir elektrokardiyogram sinyali ve fazları(Malmivuo ve Plonsey, 1995).....	8
Şekil 5. 128 kanallı vücut yüzeyi haritalama sistemi için elektrotların konumu ve tipik bir vücut yüzeyi haritası(Malmivuo ve Plonsey, 1995).	9
Şekil 6. Kübik kalp geometrisinde bir noktanın (0, merkezde) en yakın komşuluklarını (18 komşu) gösteren çizim. (0) noktasının en yakın komşuluğundaki 8 adet kübik element de (Element 1 – Element 8) bu şekil üzerinde belirtilmiştir (Saleheen ve Ng, 1997).....	19
Şekil 7. Kalp geometrileri için çakıştırma algoritmasının basamakları.	24
Şekil 8. Farklı zaman anlarında TMP dağılımları, (A) anizotropik doku, (B) izotropik doku.....	27
Şekil 9. Anizotropik (üst sıra) ve izotropik (alt sıra) dokularda, (A) AT dağılımları, (B) RT dağılımları, (C) APD dağılımları.	27
Şekil 10. Fiber yönelimlerine hata eklenmiş kalp geometrilerinde farklı zaman anlarındaki TMP dağılımları. Yukarıdan aşağıya her satırda sırasıyla 0.1, 0.3, 0.5 ve 0.7 standart sapma ile benzetim sonuçları verilmektedir.....	30
Şekil 11. Fiber yönelimlerine hata eklenmiş kalp geometrilerinde (A) AT dağılımları, (B) RT dağılımları, (C) APD dağılımları. Yukarıdan aşağıya her satırda sırasıyla 0.1, 0.3, 0.5 ve 0.7 standart sapma ile benzetim sonuçları verilmektedir.	31
Şekil 12. Farklı zaman anlarında (A) gerçek, (B) çakıştırılmış kalpte, TMP dağılımları.....	34
Şekil 13. Gerçek TMP'lerden (üst sıra) ve çakıştırılmış kalpteki TMP'lerden (alt sıra) elde edilmiş, (A) AT dağılımları, (B) RT dağılımları, (C) APD dağılımları.	34
Şekil 14. Normal kalp atışının uyarı noktaları, kırmızı ile gösterilen noktalar.	37
Şekil 15. 5 değişik zaman anında normal kalpte normal kalp atışı için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.	38
Şekil 16. Normal kalpte normal kalp atışı için TMP dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.	39
Şekil 17. 5 değişik zaman anında normal kalpte ektopik kalp atışı için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.	40
Şekil 18. Normal kalpte ektopik kalp atışı için TMP dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.	41
Şekil 19. Kısmi iskemik dokunun karıncıklardaki konumu. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.....	41
Şekil 20. 5 değişik zaman anında kısmi iskemik doku olan kalpte normal kalp atışı için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.....	43
Şekil 21. Kısmi iskemik doku olan kalpte normal kalp atışı için TMP dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.	44
Şekil 22. 5 değişik zaman anında kısmi iskemik doku olan kalpte ektopik kalp atışı için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.....	45
Şekil 23. Kısmi iskemik doku olan kalpte ektopik kalp atışı için TMP dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.	46
Şekil 24. WPW sendromu benzetim çalışmasında ilk uyarım noktasının konumu.	46
Şekil 25. 5 değişik zaman anında normal kalpte WPW sendromu için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.	47
Şekil 26. Normal kalpte WPW sendromu için TMP dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.	48
Şekil 27. Analitik çözüm ve ileri problem doğrulaması için kullanılan küresel geometri.	54

Şekil 28. $p = (1, 2, 1) A \cdot m$ olarak tanımlanan merkezdeki bir dipolün içteki kürede oluşturduğu sayısal transmembran potansiyel (ϕmN) dağılımları.	59
Şekil 29. Farklı θ ve ζ açılı kombinasyonları için analitik TMP dağılımı (ϕmA - sürekli çizgi) ve Tablo 6'daki Ağ-3 için analitik (ϕmA)'ye yakınsamış sayısal (ϕmN) çözümleri (yuvarlaklar).	60
Şekil 30. Farklı θ ve ζ açılı kombinasyonları için yüzeydeki sayısal potansiyellerin değişen ağ yapılarına göre analitik çözüme yakınsaması. Şekillerde x-ekseni ζ değişimidir.	62
Şekil 31. Farklı θ ve ζ açılı kombinasyonları için yüzeydeki sayısal potansiyellerin değişen ağ yapılarına göre analitik çözüme yakınsaması. Şekillerde x-ekseni θ değişimidir.	63
Şekil 32. Normal kalp dokusunda, WPW sendromu olduğu durumda potansiyel dağılımları.	65
Şekil 33. Normal dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).	75
Şekil 34. Kısmi iskemik dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).	76
Şekil 35. Normal dokuda, ektopik kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).	77
Şekil 36. Kısmi iskemik dokuda, ektopik kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).	78
Şekil 37. Normal dokuda, WPW sendromu varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).	79
Şekil 38. Normal dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (20 dB).	80
Şekil 39. Normal dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).	81
Şekil 40. Kısmi iskemik dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).	82
Şekil 41. Normal dokuda, ektopik kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).	83
Şekil 42. Kısmi iskemik dokuda, ektopik kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).	84
Şekil 43. Normal dokuda, WPW sendromu varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).	85

Tablo Listesi

Tablo 1. İzotropik ve anizotropik dokularda iletkenlik değerleri (Modre vd., 2006).	25
Tablo 2. Anizotropik ve izotropik durumlarda TMP benzetimlerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 3. Fiber yönelimlerine hata eklendiğinde elde edilen TMP'lerin gerçek TMP'lerle sayısal karşılaştırmaları. Bu tabloda verilen değerler, benzetimlerin üç kez tekrar edilip ortalamalarının alınmasıyla elde edilmiştir.	29
Tablo 4. Fiber yönelimlerine hata eklendiğinde elde edilen TMP'lerden buluna AT ve RT değerlerinin gerçek TMP'lerden elde edilenlerle sayısal karşılaştırmaları. Bu tabloda verilen değerler de, benzetimlerin üç kez tekrar edilip ortalamalarının alınmasıyla elde edilmiştir.	29
Tablo 5. UKM'e ait fiber yönelimi AKM'de kullanıldığı durumda TMP benzetimlerinin gerçek TMP'lerle karşılaştırılması.	33
Tablo 6. Analitik ve sayısal karşılaştırmalarda kullanılan değişik ağ yapıları.....	58
Tablo 7. NE metriğinin hesaplandığı noktaların koordinatları.	59
Tablo 8. Ağ yapısına bağlı olarak ϕmN performans karşılaştırmaları.	59
Tablo 9. Farklı kaynak noktası uzaklıkları ve bunlara karşılık gelen kaynak noktası sayıları.	61
Tablo 10. Farklı kaynak dağılımları için analitik ve sayısal dış yüzey potansiyelleri arasındaki göreceli hata yüzde değerleri.	62
Tablo 11. Bu bölümde kullanılan ve sonraki sonuçlarda Data set 1 – 5 olarak adlandırılan verilerin karşılıkları olan kalp elektriksel aktivite özellikleri.	74
Tablo 12. 40 dB benzetim çalışması için çözümlerden hesaplanan ortalama CC değerleri.	74
Tablo 13. 20 dB benzetim çalışması için çözümlerden hesaplanan ortalama CC değerleri.	74

ÖZET

Vücut yüzeyi potansiyel (VYP) ölçümlerinden kalpteki elektriksel kaynakların kestirilmesine ters elektrokardiografi (EKG) problemi denir. Bu yöntem, ölümcül de olabilecek kalp hastalıklarının teşhisinde ve tedavi planlamasında hekimlere yol gösterme potansiyeline sahiptir. Ancak, bu problem kötü konumlanmış bir problemdir ve ölçümlerdeki az miktarda gürültü bile sınırsız çözümler bulunmasına yol açmaktadır. Bunun üstesinden gelebilmek için literatürde, başta Tikhonov düzenlileştirmesi olmak üzere çeşitli düzenlileştirme yöntemleri uygulanmıştır. Ancak uygulanan her yöntem farklı durumlarda test edilmiştir; henüz hangi yöntemin en iyi yöntem olduğu konusunda fikir birliği sağlanamamıştır.

Son zamanlarda, üç boyutlu miyokart dokusunda da detaylı bilgi verebildiği için, transmembran potansiyelleri (TMP) cinsinden ters EKG çözümleri popülerleşmiştir. Ancak henüz bu alanda az sayıda çalışma vardır ve özellikle farklı kalp aritmilerinde farklı yöntemlerin nasıl performans sergileyeceği bilinmemektedir. Bu projede temel amaç, bu açığı kapatmak, farklı elektriksel dağılımlar için literatürdeki belli başlı yöntemlerle ters EKG problemini çözmektir. Bu projede, kapsamlı bir çalışmayla, önerilen yöntemlerin performansları aynı test verisiyle ve aynı kriterler kullanılarak objektif bir şekilde karşılaştırılabilmiştir. Ayrıca farklı aritmiler için TMP benzetimleri ve buna bağlı VYPlar elde edildiği için, yöntemlerin bu farklı aritmiler karşısında nasıl bir performans sergilediği de araştırılmıştır. Öncelikle Aliev-Panfilov yöntemiyle farklı kalp aktiviteleri için TMP benzetimleri yapılmış, ardından ileri EKG problemi çözülerek bu dağılımlardan VYP dağılımları bulunmuştur. Bu dağılımlar ters EKG çözümlerinde kullanılmıştır. Uygulanan beş değişik ters EKG çözüm yönteminden her durumda en başarılı yöntemin Bayesian MAP olduğu gözlenmiştir. TTLS, LTTLS ve LSQR yöntemlerinin de uyarım noktalarını ve dalga önünü bulmakta çok kötü performans sergilemediği görülmüştür.

Bu proje kapsamında iki ayrı dalda daha literatüre katkı sağlanmıştır. Bunlardan ilki, fiber yönelimlerinin TMP dağılımlarına etkilerinin incelenmesidir. Başka bir kalpten aktarılan fiber yönelimini kullanmanın izotropik varsayım kullanmaktan daha doğru sonuçlar verdiği gözlenmiştir. İkinci katkı da, TMP dağılımları cinsinden FEM yöntemi ile ileri problem çözümünün doğrulamasıdır. Uygun ağ sıklığına ulaşıldığında sayısal çözümün analitik çözüme yakınsadığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Elektrokardiyografi, ileri problem, ters problem, transmembran potansiyeli.

ABSTRACT

Inverse electrocardiography is the estimation of cardiac electrical sources from body surface potential (BSP) measurements. Inverse solutions can guide the physicians for diagnosis and treatment planning of lethal heart diseases. However, inverse problem is ill-posed and even small perturbations in the measurements yield unbounded errors in the solutions. To overcome this difficulty, many regularization approaches have been proposed in literature. However, these methods have been applied and tested under varying conditions in different studies; there is no consensus among researchers on the method with the best performance.

Lately, solutions in terms of transmembrane potentials (TMP) have become popular, since they provide information about the electrical activity of the three dimensional myocardium. There are few studies in this area and it is still an open question how different methods will perform under different arrhythmia conditions. The main goal in this project is to solve the inverse problem in terms of TMPs, using different approaches but under the same (and diverse) cardiac conditions. First, we obtained TMP distributions for various cardiac electrical activity assumptions using Aliev-Panfilov model. Then we solved the forward ECG problem to obtain the corresponding BSPs, which were later used in the inverse problem solutions. Among the five inverse approaches, Bayesian MAP estimation had the best performance under all conditions. TTLS, LTTLS and LSQR were also successful in finding the initial stimulation points and recovering the wavefront.

We made contributions in two more areas in this project. The first one is our study of fiber orientation effects on TMP distributions. We found that even using fiber orientations from a different heart is much better than using the isotropic assumption. The second one is the analytical verification of the FEM based forward problem; with an appropriate mesh size, we showed that the numerical solution converges to the analytical solution.

*Keywords:*Electrocardiography, forward problem, inverse problem, transmembrane potential.

1. GİRİŞ

Ülkemizde ve dünyada kalp hastalıklarına bağlı olarak oluşan ölümler hala üst sıralarda yer almaktadır. Kalp hastalıklarının erken teşhisi, erken müdahale edilerek ölümlerin azaltılabilmesi açısından çok önemlidir. Klinikte kalp hastalıklarının girişimsiz olarak tespitinde en yaygın olarak kullanılan yöntem 12 kanallı Elektrokardiyografi (EKG) sistemiyle kalp sinyallerinin vücut yüzeyinden ölçülmesidir. Bu yöntem, uygulaması kolay ve ucuz bir yöntemdir; uzman kardiyolog, EKG sinyallerinde oluşabilecek anormallikleri gözlemleyerek bazı kalp hastalıklarını teşhis edebilir. Ancak, bu teşhis fazlasıyla uzmanın tecrübesine dayanır ve subjektiftir. Ayrıca kalp potansiyellerinin vücut içersinde zayıflama ve yumuşamaya maruz kalmaları nedeniyle kalbin elektriksel aktivitesinde oluşabilecek anormallikler her zaman EKG sinyalinde gözle görülebilir değişikliklere yol açmazlar. Böyle durumlarda çeşitli sinyal işleme yöntemleri kullanarak bu gözle görülemeyen anormallikleri tespit edebilmek büyük önem kazanır. Bu yöntemlerden bir tanesi, vücut yüzeyinden klasik EKG'den daha fazla sayıda elektrotla ölçülen sinyallerden, vücudun matematiksel modeli de kullanılarak kalbin elektriksel aktivitesinin dağılımının elde edilmesi yöntemidir (MacLeod ve Brooks, 1998; Gulrajani, 1998). Bu yöntem, ters EKG problemi olarak adlandırılır, ve girişimsiz (non-invasive) bir yöntem olası nedeniyle direk kalpten yapılan ölçümlere göre tercih edilen bir yöntemdir.

Vücudun matematiksel modeli, organların geometrik konumları ve iletkenlik dağılımları bilindiği varsayılarak ve Maxwell denklemleri kullanılarak, kalpteki elektriksel kaynaklarla vücut yüzeyi potansiyelleri arasında ilişkinin kurulmasıyla elde edilir. Bu problem de ileri EKG problemi olarak adlandırılır (MacLeod ve Brooks, 1998; Gulrajani, 1998). Kalpteki elektriksel aktivitenin kaynağı, sinoatriyal düğümde başlayıp hücreden hücreye iletilen aksiyon potansiyelleri ve bunlara bağlı oluşan akım yoğunluğu dağılımlarıdır. Ancak kalpte toplam milyonlarca hücre olduğu göz önüne alınırsa, ters EKG çözümü olarak bu hücresel potansiyellerin kestirilmesi oldukça zahmetli bir iş olacaktır. Araştırmacılar alternatif eşdeğer kaynak modelleri ile çalışmayı tercih etmişlerdir. Bunlardan bazıları, eşdeğer dipol modelleri (Gulrajani vd., 1988), aktivasyon zamanı (Huiskamp ve Greensite, 1997; Modre vd., 2001), 3 boyutlu transmembran potansiyelleri (He vd., 2002; He vd., 2003), endokart (kalbin iç yüzeyi) potansiyelleri (Berrier vd., 2004) ve epikart (kalbin dış yüzeyi) potansiyelleri (Rudy ve Messinger-Rapport, 1988; Cheng vd., 2003; Ramanathan vd., 2004) cinsinden çözümlerdir.

Kalp ve vücut yüzeyleri arasında kalan hacimde meydana gelen zayıflama ve yumuşama sebebiyle, ters problem kötü konumlanmış bir problemdir; ölçümlerdeki ve matematiksel modeldeki az miktardaki gürültü bile çözümde sınırsız hataların oluşmasına neden olabilir. Bu sorunun üstesinden gelip doğru bir çözüm elde edebilmek için düzenlileştirme kullanılır. Literatürde, başta Tikhonov düzenlilestirmesi yöntemi (Tikhonov ve Arsenin, 1977) olmak üzere, çok çeşitli yöntemler önerilmiş, ve farklı problemlere uygulanmıştır.

Literatürde 3 boyutlu (3B) transmembran potansiyel (TMP) dağılımları cinsinden ters EKG çözüm yöntemleri öneren, bazıları klinik verilere de uygulanmış çalışmalar bulmak mümkündür ancak farklı yapıdaki anormalliklerin tespitinde hangi yöntemlerin daha tercih edilebilir olduğuna dair bir çalışma mevcut değildir. Her çalışma farklı aritmilere yoğunlaşmış, farklı verilere uygulanmış, farklı ortamlarda test edilmiştir. Bu nedenle, önerilen yöntemlerin klinik uygulamalarda yaygın kullanıma uygunluk durumları birbirleriyle karşılaştırılamamıştır.

Bu projedeki amaç, 3B TMP dağılımları cinsinden ileri ve ters EKG problemlerini çözmek, farklı aritmilerin varlığında literatürde önerilen belli başlı yöntemlerin performanslarını karşılaştırmaktır. Bu ana amaca ulaşmak için öncelikle çeşitli aritmilerin varlığında TMP dağılımlarının elde edilmesi gerekmiştir. Bunun için bu projede Aliev-Panfilov yöntemi benimsenmiş ve normal ve aritmi olduğu durumlarda TMP dağılımları elde edilmiştir. Bu TMP dağılımlarının doğru bir şekilde elde edilmesinde doku anizotropisinin oldukça önemli olduğu görülmüş, bu doğrultuda anizotropinin TMP dağılımlarına etkilerinin incelendiği bir çalışma da yürütülmüştür. TMP dağılımlarından ileri problem çözülerek vücut yüzeyi potansiyel (VYP) dağılımları elde edilmiştir. Bunun için SCIRun ve COMSOL programları kullanılmıştır. İleri problemin çözümünde sonlu eleman yöntemi (finite element method (FEM)) kullanılmıştır. Bu yöntemin başarılı olabilmesi için kullanılan ağ yapısı çok önemlidir. Bu projede COMSOL ortamında farklı yoğunluklarda ağ yapılarında küresel bir modelde analitik ve sayısal çözümler karşılaştırılmıştır. Son olarak da çeşitli durumlar için elde edilen VYP dağılımlarından ters EKG problemi çözülerek TMP dağılımları kestirilmiş ve bu kestirimler gerçek dağılımlarla karşılaştırılmıştır.

Bu projede düzenlileştirme yöntemleri olarak Tikhonov düzenlilestirmesi (Tikhonov ve Arsenin, 1977), kırpılmış toplam en küçük kareler (Truncated total least squares – TTLS) (Shou vd., 2008), Lanczos bidiagonalizasyonu tabanlı yinelemeli yöntemler olan en küçük kareler QR faktörizasyonu (Least squares QR – LSQR) yöntemi (Paige ve Saunders, 1982; Jiang vd., 2007), ve TTLS yönteminin yinelemeli bir çeşidi olan Lanczos-TTLS (Fierro vd.,

1997), son olarak da Bayesian en büyük sonsal kestirim (Bayes-MAP) yöntemleri (van Oosterom, 1999; Serinagaoglu vd., 2005) kullanılmıştır.

Bu projenin uluslararası literatüre başlıca katkıları şu şekilde listelenebilir:

- TMP dağılımlarının doğru bir şekilde elde edilmesinde başlıca faktörlerden birisi doğru bir geometri ve iletkenlik bilgisinin kullanılmasıdır. Geometrik bilgiyi manyetik rezonans (MR) görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, vb.yöntemlerle elde etmek mümkündür ancak anizotropik bir yapıya sahip olan kalpte iletkenlik tensörlerini doğru belirlemek kolay değildir. Deney sonucu ya da difüzyon ağırlıklı MR yöntemleriyle vücut dışına çıkarılmış bir kalpten elde edilmiş fiber yönelimi bilgisi literatürde mevcuttur (Nielsen vd., 1991;SCI Institute, 2015), ancak bu yöntemler klinikte uygulanamamaktadır. Literatürdeki mevcut çalışmalarda TMP dağılımları elde edilirken bilinen bir fiber yönelimi kullanılmış, bu bilgide olası hataların etkileri göz ardı edilmiştir. Bu projede fiber yönelimi bilgisinin ve bu bilgide olabilecek hataların TMP benzetim çalışmalarına etkileri detaylıca incelenmiştir. Öncelikle gerçek fiber yönelimlerine hata eklenerek, ardından başka bir kalpten alınan fiber yönelimleriyle çözüm yapılarak gerçek TMP dağılımlarından sapmalar hesaplanmıştır. Bu sayede, deneysel çalışmalarla izole kalpten elde edilecek fiber yönelimi bilgisinin klinik çalışmalarda kullanılabilmesinin değerlendirmesi yapılmıştır.
- TMP tabanlı ileri problem çözümleri literatürde mevcuttur ancak analitik çözümlerle sayısal çözümlerin karşılaştırması konusu eksik kalmıştır. Oysa ters problemin başarısında ileri problemdeki sayısal çözümün çok büyük etkisi vardır. Bu projede dipol varsayımıyla üretilmiş analitik TMP dağılımlarından yine analitik çözüm sonucu VYP'ler elde edilmiştir. Ardından farklı yoğunluktaki ağ yapılarıyla FEM çözümü yapılmış ve analitik VYP'lerle sayısal VYP'ler karşılaştırılmıştır. Böylece ileri problem çözümümüz hakkında somut bir başarı kriteri elde edilmiştir.
- Literatürde ters EKG problem çözümlerinde her bir çalışmada belli bir - iki tip aritmiye odaklanılmış, yine yöntem olarak her çalışmada az sayıda yöntem birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bu projede ise hem kalbin elektrofizyolojisinde farklılıklar, hem de yöntemlerde farklılıklar çoğaltılmış, böylece kapsamlı bir TMP tabanlı ters EKG çözüm karşılaştırılması yapılmıştır.

Bu rapor, şu şekilde organize edilmiştir; ikinci bölümde kalbin anatomisi ve elektrofizyolojisi hakkında genel bilgiler verilmiş, ileri ve ters EKG problemlerinin çözümü konusunun güncel olarak geldiği nokta literatür taraması yapılarak anlatılmıştır. Üçüncü bölümde TMP dağılımlarının nasıl elde edildiği özetlenmiş, arkasından bu bölümde elde edilen sonuçlar ve

bu sonuçların değerlendirmesi verilmiştir. Dördüncü bölüm ileri problem çözümüne ayrılmıştır. Bu bölümde analitik ve sayısal çözümlerin karşılaştırmasının yanı sıra ileri problem çözümü sonucunda elde edilen epikart ve VYP dağılımlarına örnekler verilmiştir. Beřinci bölümde ters EKG problem çözüm yöntemleri ve bunların farklı kalp aritmileri durumunda nasıl sonuç verdiği sunulmuştur. Son olarak altıncı bölümde projenin tartışması ve değerlendirmesi yapılmıştır.

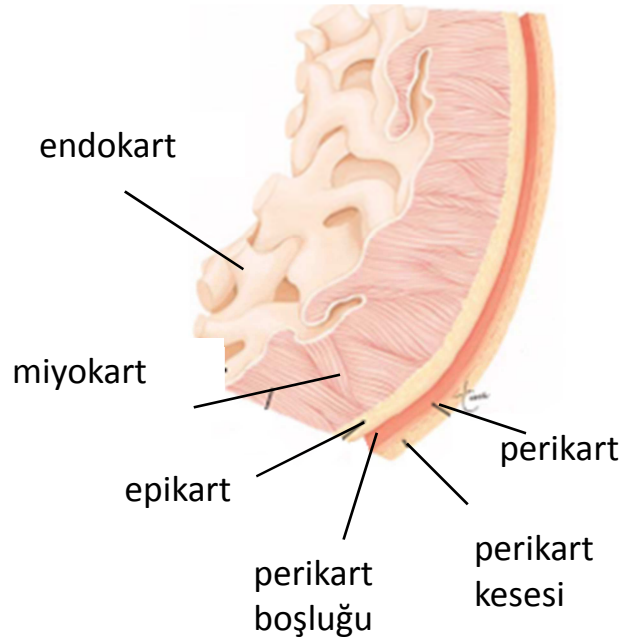
2. GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

Bu kısımda önce kalbin elektrofizyolojisi hakkında kısa bir özet sunulmuştur. Ardından ileri ve ters EKG konularında literatürde yer alan çalışmalar verilmiş ve konunun erişmiş olduğu güncel durum değerlendirilmiştir.

2.1 Kalbin Elektrofizyolojisi

2.1.1 Kalbin Anatomisi

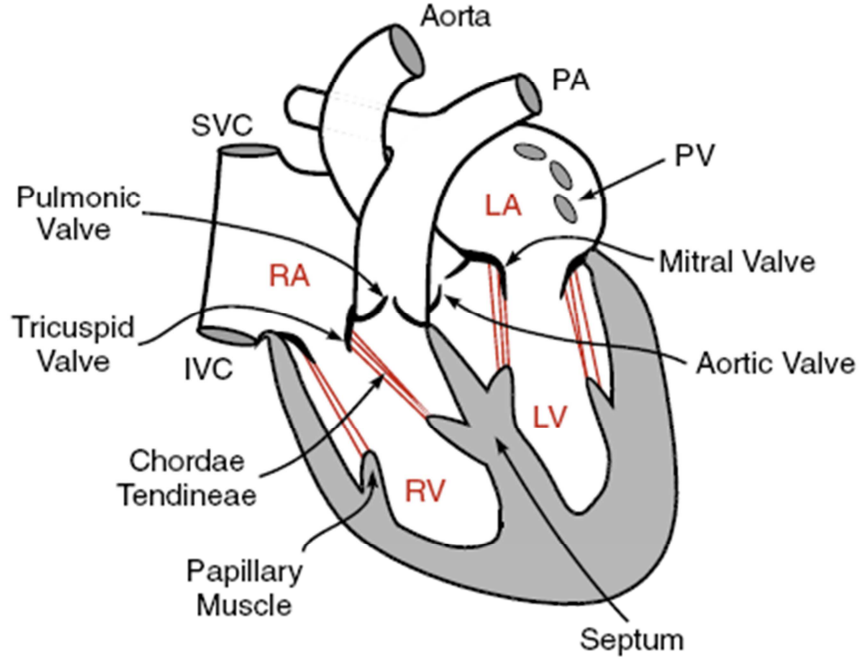
Normal yetişkin bir insan kalbi orta ortalama 250-300 gr ağırlığındadır, göğüs kafesinin içinde, akciğerlerin arasında sol tarafta yer almaktadır. Kalp kası üç ana katmandan oluşur (şekil 1), kalbin en dış katmanını oluşturan epikart, kalbin en iç kısmını oluşturan endokart ve de epikart ile endokart arasında bulunan ve kalbin kasılıp gevşemesini sağlayan çizgili kas hücrelerini içeren miyokarttır (Vander vd., 2000). Kalp, en dışta perikart adı verilen bir zarla çevrelenmiştir.



Şekil 1. Kalp kasının katmanları (Jones, 2008)

Kalp, şekil 2’de gösterildiği üzere 4 odacıktan oluşmaktadır. Bunlar iki adet karıncık (RV-sağ karıncık, LV-sol karıncık) ve iki adet de kulakçıktır (RA-sağ karıncık, LA-sol karıncık). Vücuttan gelen CO₂ oranı yüksek, O₂ oranı düşük olan kan sağ kulakçıktan kalbe girer, buradan da sağ karıncığa gönderilir. Ardından bu kan sağ karıncığın kasılması sonucu

akciğerlere gönderilir ve burada O₂ açısından zenginleştirildikten sonra sol kulakçığa gelir ve buradan da sol karıncığa gönderilir. Sol karıncığın görevi akciğerlerden gelen bu kanı bütün vücuda pompalamaktır. Sol karıncık sağ karıncığa kıyasla daha kalın bir kas tabakasına sahiptir. Bunun sebebi bütün vücuda kan akışını gerçekleştirmek için gereken basıncın, kanı akciğerlere göndermek için gereken basınçtan daha fazla olmasıdır.



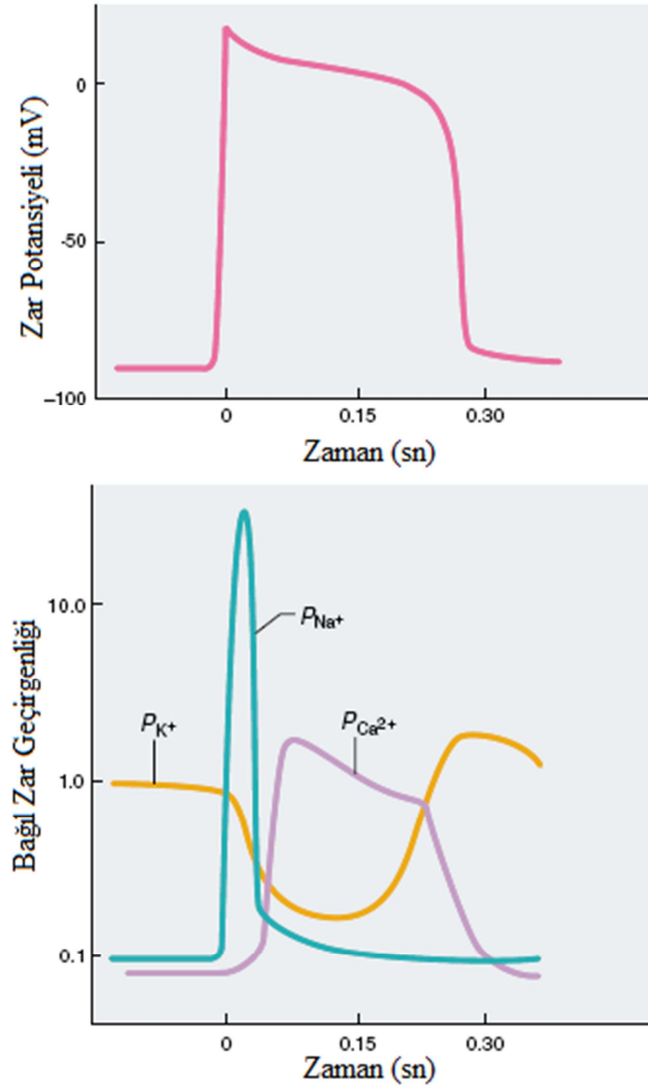
Şekil 2. Kalbin anatomisi (Klabunde, 2004).

2.1.2 Kalbin Elektriksel İletim Sistemi

Normal bir kalpte uyarım sinoatriyal (SA) noktasında kendiliğinden başlamakta ve kulakçıklarda yayılarak atriyoventriküler (AV) noktasına ulaşmaktadır. Normal bir kalpte kulakçıklar ve karıncıklar arasında tek iletken bölge AV noktasıdır. Bu sebeple depolarizasyon dalgaönü karıncıklara AV noktası üzerinden geçmektedir. AV noktasında iletim hızı düşmektedir (Guyton ve Hall, 2006). Bu şekilde karıncıkların kulakçıklardan pompalanan kanla tamamen dolması sağlanır. Sonrasında hızı yine artan dalgaönü His demeti üzerinden sağ ve sol kanallara geçmektedir. Sağ ve sol dal bloklarından ise dalgaönü önce Purkinje fiberlerinden geçmekte, sonrasında ise karıncıkta bulunan miyositlerden geçip iletimi tamamlamaktadır (Klabunde, 2004).

Kalp kası hücrelerine eşik potansiyel değerini geçecek bir uyarı verildiğinde aksiyon potansiyeli (AP) meydana gelir. Kalp için tipik bir aksiyon potansiyeli ve zarın zamanla iyon

geçirgenliği değişimi şekil 3'te verilmektedir. Bir kalp kası hücresi uyarıldıktan sonra önce sodyum (Na^+) kanalları açılır, hücre içine dışarıdan Na^+ girişi olur ve TMP pozitif değerlere (+20 mV civarında) çıkar, buna depolarizasyon adı verilir. Bu sırada daha yavaş olan potasyum (K^+) kanalları açılır dışarıya K^+ çıkışı gerçekleşir. Böylece Na^+ iyonlarının sebep olduğu potansiyel artışı durdurulmuş olur. K^+ kanalları halen açıkken Na^+ kanalları kapanır. Bu sırada daha yavaş olan kalsiyum (Ca^{++}) kanalları açılmakta ve yaklaşık 20 ms açık kalmaktadır ve bu da AP'de görülen platoya sebep olmaktadır (ortada kalan nispeten sabit potansiyel değerli bölge). Ca^{++} kanallarının sadece kalp hücrelerinde olması sebebiyle bahsedilen plato sadece kardiyak aksiyon potansiyelinde görülmektedir (Vander vd., 2000). Son olarak Ca^{++} kanalları kapanır ve potansiyel değeri tekrar negatif değerlere doğru azalır; -90 mV civarında repolarizasyon gerçekleşir.

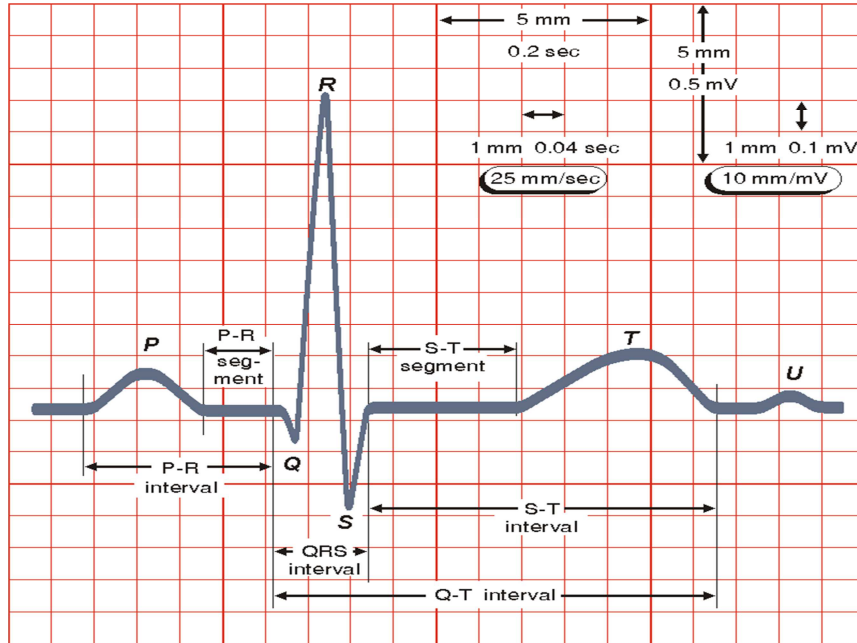


Şekil 3. Tipik bir kardiyak aksiyon potansiyeli ve hücre zarının iyon geçirgenlik değişimi (Vander vd., 2000)

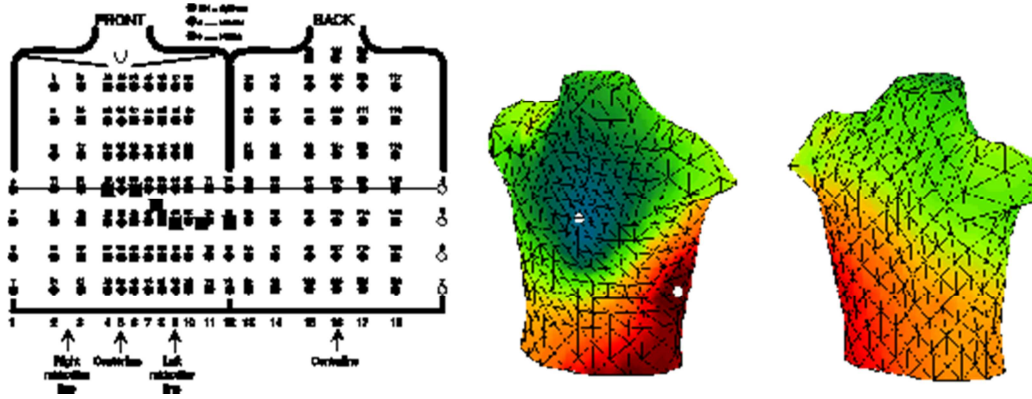
2.1.3 Kalbin Elektriksel Aktivitesinin Ölçümü

Kalpde yayılan kardiyak elektrik sinyalinin vücut yüzeyine yansımaları sonucu alınan ölçümlere elektrokardiyogram (EKG) denir. Tipik bir EKG sinyali şekil 4'te verilmiştir ve P dalgası, QRS kompleksi ile T ve U dalgalarından oluşmaktadır. Burada P dalgası kulakçıkların depolarizasyonuna, QRS kompleksi karıncıkların depolarizasyonuna ve kulakçıkların repolarizasyonuna karşılık gelmektedir. QRS sırasında atriyal repolarizasyon da gerçekleşmektedir fakat bunun etkisi ventriküler depolarizasyondan çok daha düşük olduğundan QRS sinyalinde görülmemektedir. T ve U dalgaları ise sırasıyla karıncıktaki ve purkinje fiberlerindeki repolarizasyon sebebiyle oluşmaktadır (Malmivuo ve Plonsey, 1995).

Kalbin elektriksel aktivitesi genellikle klasik 12 kanallı EKG kullanılarak ölçülmektedir. Örnek bir EKG sinyali şekil 4'te verilmiştir. Bu yöntemde kollara ve bacaklara bağlanan 4 adet elektrodun yanı sıra göğüs kafesine yerleştirilmiş altı adet elektrot ve genişletilmiş elektrotlardaki bilgi kullanılır. Vücut yüzeyi potansiyel haritalamasında ise kalbin elektriksel aktivitesinin daha ayrıntılı bir resmi elde edilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemde göğüs kafesinde şekil 5'te görüldüğü gibi birçok noktadan alınan ölçümler kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemde genellikle 100'ün üzerinde elektrottan sinyal alınması ve bunların işlenmesi gerekliliği bir dezavantaj olarak sayılabilmektedir.



Şekil 4. Örnek bir elektrokardiyogram sinyali ve fazları (Malmivuo ve Plonsey, 1995).



Şekil 5. 128 kanallı vücut yüzeyi haritalama sistemi için elektrotların konumu ve tipik bir vücut yüzeyi haritası(Malmivuo ve Plonsey, 1995).

2.2 İleri ve Ters EKG Problemleri – Literatür Taraması

2.2.1 Kalbin Elektriksel Aktivitesinin Eşdeğer Modelleri

Bir önceki kısımda da anlatıldığı üzere kalbin elektriksel aktivitesi, SA noktasında ilk AP'nin oluşmasıyla başlar ve bu AP'nin kulakçıklardan karıncıklara doğru hücreden hücreye iletilmesiyle yayılır (Malmivuo ve Plonsey, 1995). Her hücre bu şekilde belli bir sırayla elektriksel olarak aktif hale gelir. Bu elektriksel aktivite, vücut içinde ve yüzeyinde bir potansiyel dağılımı oluşturur.

Ancak kalpte milyonlarca hücre olduğu için, ileri ve ters EKG problemlerini çözerken kalbin gerçek (hücrese) elektriksel aktivitesini kullanmak mümkün değildir. Onun yerine kalbin gerçek elektriksel aktivitesini yansıtan, yani vücut yüzeyinde aynı potansiyel dağılımını oluşturacak eşdeğer elektriksel modeller kullanılır. Bu alandaki ilk çalışmalarda eşdeğer model olarak tek bir dipol, birden fazla dipol ya da multipol modelleri kullanılmıştır (Barr vd., 1970; Guise vd., 1985). Ancak bu modellerle bulunan ters EKG çözümlerinin yorumlanması çok güç olmaktadır. Bunlara alternatif olarak, kalp yüzeyi potansiyel dağılımları kullanılmıştır. Bu tip eşdeğer modeller, kalbin dış yüzeyi, yani epikart potansiyelleri cinsinden modeller (Barr vd., 1977; Barr ve Spach, 1978; Khoury, 1995; Brooks vd., 1999; Throne ve Olson, 2000; Cheng vd., 2003; Cheng vd., 2003b; Serinagaoglu vd., 2006; Ghosh ve Rudy, 2009; Jiang vd., 2007; Shou vd., 2008; Shou vd., 2011) ve kalbin iç yüzeyi, yani endokart

potansiyelleri cinsinden modeller (Khoury, 1995) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Özellikle epikart potansiyelleri cinsinden modeller, kalbin dış yüzeyi ve vücut yüzeyi arasında kalan hacim izotropik (yani yöne göre iletkenlik değeri değişmeyen) özellikte olduğu için hesaplamada kolaylık sağlar. Bizim önceki çalışmalarımızda da epikart cinsinden potansiyeller baz alınmıştır (Serinagaoglu vd., 2005; Serinagaoglu vd., 2006; Aydın ve Dogrusoz, 2011). Ancak bu modelde kalp kaslarındaki üç boyutlu elektriksel yayılma ancak yüzeye yansıdığı şekliyle elde edilebilmekte, miyokarttaki detaylı yayılım grafikleri elde edilememektedir. Miyokarttaki üç boyutlu elektriksel yayılmayı modellemek son yıllarda daha ön plana çıkmıştır. Üç boyutlu çalışmalar, eşdeğer transmembran potansiyel (TMP) dağılımları (He vd., 2002b; He vd., 2003; Wang 2009) ve aktivasyon zamanı dağılımları (He ve Wu, 2001; Li ve He, 2001; He vd., 2002; Ohyu vd., 2002; Cheng vd., 2003b; Zhang vd., 2005; Liu vd., 2006; Modre vd., 2001; Modre vd., 2002) olmak üzere iki grupta incelenebilir. Bunların dışında bir başka yaklaşım da eşdeğer kaynakların sadece kalp yüzeyinde (epikart ve endokart yüzeyleri birlikte) aktivasyon dalgaönü cinsinden modellenmesidir (Cuppen ve Van Oosterom, 1984; Huiskamp ve Greensite, 1997; Pullan vd., 2001; Tilg vd., 2002; Modre vd., 2002). Bu yöntemle bilinmeyen sayısı üç boyutlu modellere göre oldukça önemli ölçüde azalmaktadır, ancak yüzey potansiyelleri cinsinden çözümlerde olduğu gibi miyokarttaki kaynaklar yüzey aktivasyon zamanları cinsinden çözümlerde de bulunamamaktadır.

Genel bir değerlendirme yapılacak olursa, çok farklı çeşitte kalp aritmisinin tespiti için ters EKG çözüm algoritmaları geliştirmek amaçlandığında en iyi modelin üç boyutlu elektriksel aktivite dağılımları olduğu görülmektedir. Aktivasyon zamanı ve TMP dağılımları cinsinden çözümler karşılaştırıldığında da, karıncık merkezli atımların başlangıç noktasını belirlemekte ve genel yayılım şeklini göstermekte aktivasyon zamanlı çözümlerin daha avantajlı olduğu düşünülmüştür (Modre vd., 2002). TMP dağılımlarının da iskemik bölgelerde gözlenen aksiyon potansiyelinin genlik azalması gibi özellikleri yansıtmakta sadece ilk aktivite zamanını gösteren ancak genlik bilgisi vermeyen aktivasyon zamanı tabanlı modellere göre üstün olduğu görülmüştür (Modre vd., 2002). TMP tabanlı çözümlerde eğer istenirse aktivasyon zamanını bulmak oldukça kolaydır; TMP'nin referans potansiyelinden hızla yükseldiği depolarizasyon zamanı hesaplanırsa aranan aktivasyon zamanıdır. Bu projede kapsam geniş tutulduğu için 3B TMP dağılımı cinsinden çözümlere odaklanılmıştır.

Burada bir noktaya dikkat çekmekte fayda vardır; her ne kadar TMP bir tek hücrenin duvarında, hücre içi ile hücre dışı arasındaki potansiyel değerleri farkı olarak tanımlansa da, eşdeğer TMP çözümleri dendiğinde kastedilen, kalbin üç boyutlu hacim birimlerine ayrılması ve her bir hacim birimine bir eşdeğer TMP değerinin atanmasıdır (Pullan vd., 2001). Yani her

bir hacim birimine ait eşdeğer TMP, o hacim içersinde bulunan tüm hücresel TMP değerlerinin bir ortalaması niteliğindedir. Normalde hücresel TMP değerleriyle çalışmak hücre sayısının çokluğu nedeniyle mümkün değildir, ancak eşdeğer TMP'ler hücre sayısı ile değil de kullanılan hacim birimi sayısı ile kısıtlandığı için sayısal hesaplama kompleks olmakla birlikte mümkündür. Bu çalışmada da TMP dağılımları cinsinden çözüm dediğimizde bu eşdeğer TMP değerlerini kastetmekteyiz.

2.2.2 İleri EKG Probleminin Çözümü

İleri EKG probleminin çözümü, kalpteki elektriksel kaynaklar ve bu kaynaklarla vücut yüzeyi arasındaki hacim iletkeninin özellikleri biliniyorken, vücut yüzeyinde kaynaklara bağlı olarak oluşan potansiyel dağılımlarının hesaplanması olarak tanımlanabilir (Gulrajani, 1998).

İleri problemin ilk çözümleri konsantrik ve eksentrik küre modellerinde elde edilmiştir (Bayley vd., 1969; Rudy ve Plonsey, 1979; Rudy ve Plonsey, 1980). Küresel modellerde analitik çözüm de mümkün olduğu için, sayısal çözümler analitik çözümlerle karşılaştırılabilmiş ve nitel başarı değerlendirmeleri yapılabilmektedir. Gerçekçi gövde modelleri küreden daha karmaşık bir geometriye sahiptirler ve bu gerçekçi geometrilerde analitik çözüm elde edilmesi mümkün değildir. Bu durumda ileri EKG problemini çözebilmek için önce bir geometrik model oluşturmak, yani vücudu oluşturan hacimde ayırık bileşenler tanımlamak (discretization), sonra bu ayırık modelde çeşitli sayısal yöntemleri kullanmak gerekmektedir. Son olarak ileri problem çeşitli sayısal yöntemlerle çözülür.

Geometrik model, çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılarak elde edilebilir. Literatürde geometri oluşturmak için bilgisayarlı tomografi (BT) (Cheng vd. 2003b; Liu 2006), manyetik rezonans (MR) (Pullan vd., 2001), 3 boyutlu ultrason (Cheng vd., 2005) görüntüleri kullanılmıştır. Bu görüntüler önce çeşitli bölütleme algoritmalarından geçirilirler ve böylece organların vücut içindeki konumları ve sınırları belirlenir. Ardından hacim içinde bulunan bu anatomik yapılar, çeşitli ağ yapıları ile hesaplama birimlerine ayrılırlar (Johnson vd., 1992). Dokuların iletkenlik bilgisi genellikle literatürde bildirilen deneysel değerler olarak kullanılır. Ancak 3B modellerde ihtiyaç duyulan iletkenlik değerleri yöne göre değişkenlik gösterirler, yani anizotropiktirler; fiber yönünde, buna dik yönlerde iletkenlik değeri daha yüksektir. Bu durumda doğru bir model oluşturabilmek için kalpteki fiber yönelimi bilgisine de ihtiyaç duyulmaktadır. Fiber yönelimleri vücuttan ayrılmış (izole edilmiş) kalplerde deneysel çalışmalarla elde edilebileceği gibi (Nielsen vd., 1991), yine izole edilmiş kalplerden difüzyon

ağırlıklı MR görüntüleme yöntemi ile de bulunabilir (SCI Institute, 2015). Ancak bu yöntemler klinik çalışmalarda hastadan veri alınması söz konusuysen kullanılamazlar.

İleri problem çözümü için kullanılan sayısal yöntemlerden en yaygın olanları Sınır Elemanı Yöntemi (BEM) (Barr vd., 1977; Barr ve Spach, 1978; Huiskamp ve van oosterom, 1988; MacLeod, 1990; Fischer vd., 1999; Cheng vd., 2003b; Liu vd., 2006; Jiang vd., 2007) ve Sonlu Elemanlar Yöntemi (FEM)'dir (Franzone vd., 1985; Franzone vd., 1985b; Yamashita ve Takahashi, 1984; Johnson vd., 1992; Johnson, 1997; Johnson, 2001). BEM yönteminde sadece potansiyel değerleri ve formülasyona dahil edilen yüzeylerin üzerindeki potansiyel gradyanları kullanılır, dolayısıyla sadece yüzeylerin ayrık bileşenlere ayrılması yeterlidir. FEM'de ise hacim integrali hacim içerisindeki her elemanın potansiyel değeri için çözülür. BEM'deki ağ yapılarını oluşturmak (sadece yüzeylerde üçgensel elemanlar) FEM'deki ağ yapılarını oluşturmaktan (tetrahedra ya da heksahedra) daha kolaydır (Huebner ve Thorton, 1987), ancak FEM doğrusal olmayan yapıları ve anizotropiyi BEM'den daha iyi bir şekilde modelleyebilir. Epikart potansiyelleri çözümlerinde, genellikle uygulama kolaylığı açısından ve çoğunlukla izotropik dokularla çalışıldığı için BEM tercih edilmiştir. Ancak 3 boyutlu aktivasyon zamanlı veya TMP modellerinde FEM yöntemi, anizotropiyi daha kolay ve doğal bir şekilde dahil edebildiği için daha fazla tercih edilmiştir. Son yıllarda 3 boyutlu kaynak modelleriyle ağ yapısına ihtiyaç duyulmayan yöntemler de FEM alternatifi olarak önem kazanmıştır. (Wang vd, 2009) bu çalışmalara örnek olarak verilebilir. Bunların dışında FEM ve BEM'in (Stanley ve Pilkington, 1989; Pullan, 1996; Fischer vd.,2000) bir arada kullanıldığı çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda izotropik alınabilecek bölgelerde BEM, anizotropik bölgelerde de FEM kullanılmıştır.

İnhomojenliğin, anizotropinin ve kalpteki kas hücrelerinin fiber yöneliminin ve geometrik modeli yanlış hesaplamış olmanın etkileri hala tartışılan önemli araştırma konularıdır. Literatürdeki modeller genelde kalbin hareketini görmezden gelip, depolarizasyon evresi için, yani EKG'de QRS-dalgalarına denk gelen evrede, tek bir geometrik model için çözüm yapmışlardır. Ancak böyle bir modelin, özellikle repolarizasyon evresinde, yani EKG'de T-dalgasına denk gelen evrede, kalbin geometrik hacmi ve konumu çok değişik olduğundan hatalı sonuçlar vermesi kaçınılmazdır (Gulrajani, 1998). Bu soruna çözüm bulabilmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Bir grup çalışmada ileri çözümde iyileştirmeler farklı zaman aralıklarında farklı bir geometrik model, dolayısıyla da farklı bir ileri problem çözümü kullanarak elde edilmeye çalışılmıştır (Jiang vd., 2009). Bir başka öneri, BEM ya da FEM formülasyonunun iyileştirilerek ve yerel olarak farklı çözünürlükte ağlar kullanılarak, modelleme hatalarının azaltılabileceğidir (Johnson ve MacLeod, 1994). Farklı bir yaklaşım da

iyileştirmenin ters problem algoritmalarıyla elde edilmeye çalışılmasıdır (Greensite, 2003; Shou vd., 2008; Aydın ve Dogrusoz, 2011). Bu çalışmaların tamamından çıkan sonuç geometrik modelin ve ileri problem çözümünün doğruluğunun ters problem çözümlerini de çok etkileyeceği ve çözümde mutlaka göz önüne alınması gerektiğidir.

2.2.3 Ters EKG Probleminin Çözümü

Ters EKG problemi, vücut yüzeyi potansiyel (VYP) dağılımlarından kalpteki elektriksel kaynakların kestirilmesi olarak tanımlanır (Gulrajani, 1998). Kalp ve vücut yüzeyleri arasında kalan hacimde meydana gelen zayıflama ve yumuşama yüzünden ters problem kötü konumlanmış bir problemdir (Gulrajani, 1998; MacLeod ve Brooks, 1998). Bunun sonucu olarak ölçümlerdeki ve modeldeki az miktardaki gürültü bile çözümde sınırsız hataların oluşmasına yol açar. Bu durumun oluşmasına engel olabilmek ve doğru çözümler elde edebilmek için düzenleme (regularization) uygulanır. Bu yöntemlerin temel ortak noktası, çözüm hakkında önceden bilindiği varsayılan bazı bilgileri (önsel bilgi) çözüm yönteminin içine yerleştirmeleridir. Literatürde bu amaçla en yaygın olarak Tikhonov düzenlemesi kullanılır (Tikhonov ve Arsenin, 1977). Bu yöntemde, VYP'lere uygunluğun yanı sıra, çözümün bilinen fizyolojik bazı kısıtları da sağlaması beklenir. Kısıt olarak enerji, gradyant veya yüzey Laplacian'ı kullanılmıştır (Khoury 1995; Throne ve Olson 2000; Jiang vd., 2007; Shou vd., 2008; Ghosh ve Rudy, 2009; Shou vd., 2011). Ancak tek bir kısıt kullanan Tikhonov düzenlemesi yöntemi aranan kaynak dağılımını ancak genel hatlarıyla bulabilmekte, gürültüden çok fazla etkilenmekte, detayları (özellikle de yüzey üzerindeki ani potansiyel değişimlerini) bulmakta yetersiz kalmaktadır.

Bu olumsuzlukların üstesinden gelebilmek için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlardan bir tanesi Tikhonov düzenlemesinin birden fazla kısıt kullanacak şekilde genişletmesi yöntemidir. Oster ve Rudy iki aşamalı bir düzenleme kullanmıştır; ilk aşamada uzamsal kısıtlar kullanılmış, ikinci aşamada ise zamansal kısıtlar kullanılmış ve ilk aşamada bulunan çözümler zamansal kısıtların tanımlanmasında kullanılmıştır (1992). Brooks vd. ise önce iki farklı uzamsal kısıtı birarada kullanmış, ardından bir uzamsal bir de zamansal kısıtı birleştirmiştir (1999). Bu şekilde birden fazla kısıt kullanıldığında çözümlerin tek kısıt kullanıldığı duruma göre iyileşme sağlanabildiği görülmüş, ancak bu yöntemde gerekli olan birden fazla düzenleme parametresi hesaplaması çok güç ve sadece iki kısıtla sınırlı L-yüzeyi yöntemiyle bulunmuştur. Grubumuzun bir çalışmamızda (Gavgani ve Dogrusoz, 2011) birden fazla kısıta ait düzenleme parametresinin genetik algoritma (GA) yöntemiyle bulunabildiği ve bu yöntemin sadece iki kısıtla sınırlı olmayıp daha fazla kısıt için de

kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada uygun kısıtlar neler olmalıdır ve kaç kısıt kullanılmalıdır soruları cevaplanmamıştır. Başka bir çalışmada, birden fazla kısıt kullanıp Tikhonov düzenlileştirmesindeki maliyet fonksiyonunun genişletilmesi yerine konveks optimizasyon adı verilen yönteme de başvurulmuştur (Ahmad vd., 1998). Böylece kısıt ağırlıkları kullanmak yerine, çözüm birden fazla kısıtın oluşturduğu kapalı bir konveks kümeyle sınırlandırılan uzayda aranmıştır. Bir çalışmada da uzamsal olarak farklı bölgelerde farklı parametrelerin kullanılmasının daha uygun olacağı öne sürülmüş ve bunun doğruluğunu gösterebilmek amacıyla kısıtların ve/veya kısıt parametrelerinin uzamsal koordinatlara ve bu koordinatlardaki yerel SNR değerine bağlı olarak değiştirilmesi benimsenmiştir (Iakovidis ve Gulrajani R., 1992; Oster ve Rudy, 1997).

Tikhonov düzenlileştirmesindeki minimize edilmesi gereken maliyet fonksiyonunda hem artık hatanın (ölçülen VYP dağılımı ile kestirilen kaynakların oluşturacağı VYP dağılımı arasındaki fark) hem de kısıt fonksiyonunun L2 normu kullanılır. Bu normun kullanılması sonuçların hızlı geçişleri (mesela dalga önü bölgesi) yakalayamamasına, buraların uzamsal olarak yumuşamasına, yani dağınıklaşmasına neden olur. Bu duruma önlem olarak bazı araştırmacılar maliyet fonksiyonuna kısıt normunun L2 normu yerine L1 normunu dahil etmişler (Ghosh, 2009; Shou vd., 2011), ve L2 normunu kullanan yönteme göre daha iyi sonuçlar elde edilebileceğini göstermişlerdir. Shou vd. ayrıca artık hatanın da L1 normunun kullanılabileceğini, ve böylece çözümün daha da iyileşebileceğini göstermiştir (Shou vd., 2011).

Son yıllarda kullanılan bir başka yaklaşım da model tabanlı çözümler elde edilmesidir (Tilg vd., 2002; He vd., 2002; Farina, 2008). Bu yaklaşımda önce ilk 3 boyutlu TMP dağılımı ya da aktivasyon dağılımı elde edilir. Ardından ileri problem çözülerek varsayılan çözüm sonucu elde edilen VYP dağılımı ile ölçülen VYP dağılımı arasındaki artık hataya bakılır. Bu farkı azaltacak şekilde model parametreleri değiştirilir ve yeni bir kaynak dağılımı elde edilir. Bu döngü, elde edilen her yeni kaynak dağılımıyla, artık hata değerleri istenilen seviyeye düşene kadar devam eder. Bu yöntemle iyi sonuçlar alındığı söylenmiştir, ancak döngüsel olarak her basamakta tekrar ileri problemin çözülmesi gerektiğinden sayısal yükü ağır olan bir yöntemdir.

Bunların dışında kırılmış tekil değer ayrışımı (Truncated singular value decomposition) (Cheng vd., 2003b; Jiang vd., 2007), Laplacian ağırlıklı en küçük norm (Laplacian weighted minimum norm) (He vd., 2001), Kırılmış toplam en küçük kareler (Truncated total least squares – TTLS) (Shou vd., 2008), En küçük kareler QR faktörizasyonu (Least squares QR –

LSQR) (Jiang vd., 2007), genelleştirilmiş en küçük artık (generalized minimum residual – GMRes) (Ramanathan vd., 2003) yöntemleri de uygulanmıştır. LSQR yönteminin sonuçları GA ile optimize edildiğinde sonuçların daha da iyileştiği raporlanmıştır (Jiang vd., 2007). Bu yöntemlerden en iyi olduğu düşünülen GMRes'in Tikhonov düzenlileştirmesiyle benzer sonuçlar verdiği, ancak ilk aktive olan bölgeyi bulmada daha iyi olduğu belirtilmiş (Ramanathan vd., 2003), TTLS yönteminin de geometrik hatalar olduğu durumda Tikhonov düzenlileştirmesi yönteminden daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir (Shou vd., 2008), ancak bu çalışmada bir dipolden üretilen tek bir zaman anına ait epikart potansiyel dağılımı kullanılmış ve gerçek bir epikart potansiyeli dağılımı bulmak için uygulaması yapılmamıştır.

İstatistiksel kestirim yöntemleri de düzenlileştirme amacıyla ters problem çözümünde kullanılmıştır. Bunlardan başlıcası, kısıtların önsel olasılık dağılımı aracılığıyla çözüme dahil edildiği Bayesian *en büyük sonsal kestirimi* (maximum a posteriori (MAP) estimation) yöntemidir. Bu konuda çalışan araştırmacılar, çözümün açık bir şekilde bulunabilmesi kolaylığı nedeniyle Gauss dağılımını baz almışlardır. Martin vd., benzetim çalışmaları yapmışlar, MAP kestirimi için gereken önsel olasılık dağılımı parametrelerini çözümün kendisini kullanarak elde etmişlerdir (1975). Bahsedilen çalışmada sadece uzamsal ilinti göz önüne alınmıştır. Daha basit şekliyle benzer bir çalışma, Barr ve Spach tarafından gerçekleştirilmiştir (1978). Bu çalışmada, hem ölçüm gürültüsü, hem de kalp üzerindeki potansiyeller için *bağımsız özdeşçe dağılmış (b.ö.d)* bir olasılık modeli benimsenmiştir. Daha sonra van Oosterom, uzamsal ilintiyi de göz önüne alarak Bayesian MAP yöntemiyle çözümler elde etmiştir (1999). Fakat bu çalışmada da önsel olasılık dağılımı parametreleri çözümün kendisi kullanılarak elde edilmiştir. Greensite, hem uzamsal hem de zamansal ilintiyi dahil edecek bir çalışma yapmıştır (2001; 2003), zamansal ve uzamsal ilintileri izotropi simetrisine bağlayarak bulmuştur. Serinağaoğlu vd., Bayes MAP yöntemini kullanmış, vücut yüzeyinden ölçülen potansiyellere ek olarak kalbe yakın ama sadece koroner damarlara yakın bölgeden alınan ölçümleri de çözüme dahil etmiştir (2005; 2006). Bu çalışmalarda Bayesian MAP yöntemiyle çözümde yapılan hatanın da istatistiksel değerleri elde edilmiş ve sonuçların doğruluğunun değerlendirilebilmesinde yeni bir kriter olarak sunulmuştur. Önsel olasılık dağılımları başka deneylerde kaydedilen data (eğitim seti) kullanılarak elde edilmiştir. Bu çalışmaların ortak vardığı nokta, uygun bir önsel olasılık dağılımı kullanıldığında Bayesian MAP yönteminin diğer yöntemlere göre daha iyi sonuçlar verdiğidir. Ancak bu uygun önsel dağılımın nasıl daha iyi ve kolay elde edilebileceği sorusu henüz tatmin edici bir şekilde cevaplanamamıştır.

Kalman filtre de hem zamansal hem uzamsal ilintileri dahil edebilmeye uygun olduğu için son zamanlarda tercih edilen bir yöntem olmuştur. Kalman filtrede zamansal bilgi bir durum geçiş matrisi (DGM) ile tanımlanmıştır. Bu yöntemin uygulandığı ilk çalışmalarda yöntemin uygulama şekli konusunda fazla detay verilmemiştir (Joly vd., 1993; El-Jakl vd., 1995; Berrier vd., 2004). Son yıllarda bu yöntem epikart potansiyellerinin (Ghodrati vd., 2006; Aydın ve Dogrusoz, 2011) ve yüzey aktivasyon zamanlarının (Ghodrati, 2006) kestirimi için kullanılmıştır. Bu yöntemle başarı sağlanabilmesi için, aynı Bayesian MAP kestirimi yönteminde olduğu gibi doğru ve güvenilir bir önsel bilginin büyük önemi vardır. Özellikle potansiyel tabanlı çözümlerde henüz DGM'nin nasıl hesaplanması gerektiği belirsizdir. Bizim grubumuzun önceki çalışmasında DGM Bayesian MAP yönteminde olduğu gibi eğitim seti kullanılarak da elde edilmiş ve iyi bir eğitim setiyle doğruluğu yüksek sonuçlar elde edilebildiği gözlenmiştir (Aydın ve Dogrusoz, 2011). Ayrıca aynı çalışmada Kalman filtredeki gürültü modeli genişletilmiş ve gürültü varyansları iki yeni yöntemle bulunmuş, böylece geometrik hataların etkilerinin ters EKG çözümümde azaltılabileceği gösterilebilmiştir.

Kullanılan veriye göre çalışmalar, simülasyon verisi ve klinik veri çalışmaları olarak iki gruba ayrılabilir. Simülasyon çalışması içeren yayınlar, gürültü ekleme protokollerine göre de sınıflandırılabilirler. Ölçüm hatası her çalışmada eklenmiştir ve bu gürültünün genellikle Gauss dağılımına sahip olduğu varsayılır. Bunun dışında geometrik hatanın da çözüm üzerinde etkili olduğu bilinen bir gerçektir. Bunu da göz önüne almak için (Cheng vd., 2003b) kalbi yatay düzlemde -30 mm ile +20 mm arası değişen miktarlarda kaydırarak çözümler elde etmiştir. (Liu vd., 2006), kalbi sağ akciğer yönünde 5 mm kaydırıp aynı zamanda kalbin boyutunu % 10 büyütüştür. (Throne ve Olson, 2000), 1 cm ve 2 cm geometrik kaydırma hatası eklemişlerdir. (Jiang vd., 2007) ve (Ghosh ve Rudy, 2009) sırasıyla 1 cm ve 5 mm'lik geometrik hata eklemişlerdir, ancak bu hata kalbi kaydırarak değil ileri modeli Gauss dağılımlı bir model hatası matrisi ile bozarak elde edilmiştir. (Shou vd., 2011) ayrıca elektrotların kötü yerleşmesinden kaynaklanabilecek hataları da göz önüne almak için rasgele seçtiği bazı elektrotlara daha fazla gürültü eklemiş, ya da sıfır potansiyel değeri atamıştır.

Klinik veri ile çalışmalar hayvan deneyleri ve insandan alınan veriyle çalışmalar olarak iki grupta incelenebilir. Çoğunlukla hayvan verisiyle çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda doğrulama yapabilmek için aynı anda hem kalpten hem de vücut yüzeyinden potansiyeller ölçülmüş, hesaplanan kaynak dağılımları ile ölçülenler karşılaştırılarak yöntemlerin başarısı değerlendirilmiştir. Bir kısım çalışmada anestezi altındaki hayvandan veri kaydedilmiştir. Bu alandaki ilk örneklerden biri sayılabilecek çalışmada (Barr ve Spach, 1978) köpek kalbinden

alınan ölçümlerle epikart potansiyeli dağılımı cinsinden çözümler elde etmiştir. Daha sonraları domuzdan (Cheng vd., 2003b) ve tavşandan (Liu vd., 2006) alınan verilerle benzer çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bir başka deneysel çalışma protokolünde de kalp hayvandan ayrılmış, yapay bir şekilde canlı tutulmuş, insan vücudu şeklinde bir tankın içersinde asılı bırakılmıştır. Eşzamanlı kalp potansiyelleri ve VYP dağılımları bu düzenele kaydedilmiştir (MacLeod vd., 1997; Ghosh ve Rudy, 2009; Shou vd., 2011). İnsandan alınan veriyle çalışmalar uygulamadaki zorluklar nedeniyle çok daha azdır. İnsan kalbinden veri almak doğrulama konusunda pratik zorluklar içermektedir; bu verilerin ya açık kalp ameliyatı sırasında, ya da başka şekilde ama invaziv olarak kalpten potansiyeller ölçülerek elde edilmesi gerekmektedir. (Ghosh ve Rudy, 2009)'da "*cardiac resynchronization theraphy*" sırasında pediatrik hastalardan veri alınmış ve yapılan girişim sonucunda beklenen dağılım ile elde edilen dağılım karşılaştırılmıştır. Ancak gerçek dağılımlar kesin olarak bilinmediği için sayısal yorumlama yapmakta zorluklar vardır. Farina, doktora tezinde az sayıda hastadan kaydedilen verilere model tabanlı ters EKG yöntemlerini uygulamıştır (Farina, 2008). Ancak bu çalışmada da gerçek dağılımlar bilinmemektedir ve tahmini beklenen sonuçlarla elde edilenler karşılaştırılmıştır.

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu kalp atımının QRS evresinde çözüm gerçekleştirmişler, ancak mekanizmasındaki bozulmalar sonucu reentry, fibrilasyon vb aritmilere yol açabilecek repolarizasyon (T-dalgası) evresi çok az ilgi görmüştür (Ramanathan vd., 2003; Ghosh ve Rudy, 2009; Wang vd., 2009).

2.2.4 Konunun Güncel Durumu

Ters EKG problemi çözümlerinde hedeflenen ana amaç, bu çözümleri klinik amaçlı kullanabilmektir. Az sayıdaki insan verisiyle çalışmalar dışında henüz bu hedefe ulaşabilmiş değildir; en azından yaygın bir klinik kullanım sağlanamamıştır. Çok çeşitli yöntemler denenmiş, ancak her yöntem farklı veriyle, farklı aritmilere yoğunlaşarak, farklı simülasyon protokolleriyle ve farklı gürültü miktarlarıyla test edildiği için klinik çalışmada en uygun ve en yaygın kullanılabilecek bir ya da birden fazla yöntem üzerinde bir uzlaşma sağlanamamıştır. Ayrıca genellikle QRS bölgesine yoğunlaşmış, en az onun kadar klinik önem taşıyan repolarizasyon bölgesi birkaç çalışma dışında ihmal edilmiştir.

3. TRANSMEMBRAN POTANSİYELLERİNİN BENZETİMİ

Bu bölümde sunulan çalışmalar, Mehdi Seyedebrahimi'nin yüksek lisans tezi kapsamında yapılmıştır (2015).

3.1 Aliev-Panfilov Modeli

Bu projede kullanılan 3B TMP dağılımları ve bu dağılımların karıncıklarda zamana göre yayılımı Aliev-Panfilov modeli (Aliev ve Panfilov, 1996) kullanılarak elde edilmiştir. Bu modelde membran akımları ve potansiyelleri arasındaki ilişkiyi kompleks iyonik denklemlerle tanımlamak yerine depolarizasyon ve repolarizasyonu temsil eden iki parametre ile makroskopik olarak tanımlamak mümkün olmaktadır. Modele iletkenlik tensörü dahil edilerek kalp kasındaki anizotropiyi, ek olarak refrakter dönemi de bu modelle benzetime dahil etmek mümkündür. Hesaplama maliyeti ile gerçekçi bir benzetim yapabilme arasındaki dengeyi iyi kurabildiğimiz Aliev-Panfilov modeli, bu çalışmada bi-domain modeliyle birlikte kullanılmıştır.

Aliev-Panfilov modeli, iki adet doğrusal olmayan kısmi diferansiyel denklem ile ifade edilir:

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla \vartheta) - \kappa \vartheta (\vartheta - \alpha) (\vartheta - 1) - \vartheta \omega \quad (1)$$

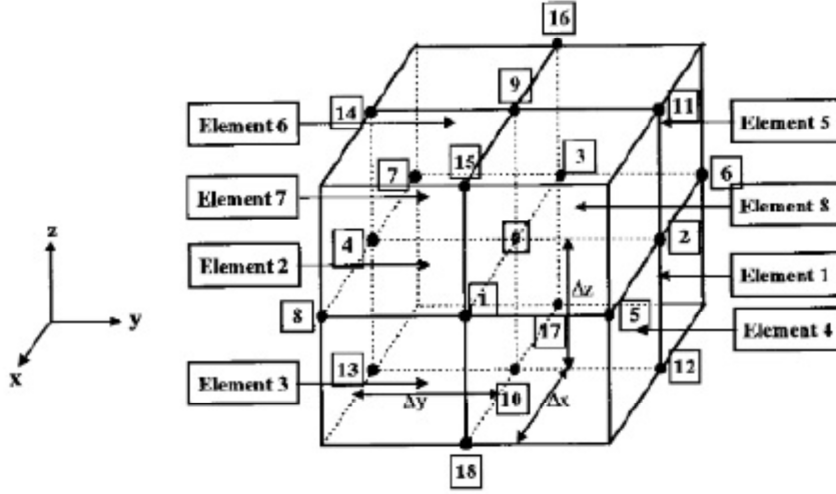
$$\frac{\partial \omega}{\partial t} = \varepsilon(\vartheta, \omega) (-\omega - \kappa \vartheta (\vartheta - \alpha - 1)). \quad (2)$$

Bu modelde ϑ ve ω sırasıyla normalize edilmiş TMP potansiyelini ve geri kazanma (recovery) parametrelerini, $\varepsilon(\vartheta, \omega)$ refrakter dönemi temsil eden parametreyi, \mathbf{D} iletkenlik tensörünü temsil eder. Diğer model parametreleri κ ve α da gerçekleştirilmek istenen kalp modeli göz önüne alınarak seçilen parametrelerdir.

Bu model kullanılarak kalbin elektriksel aktivitesi simüle edilmek istendiğinde, (1) ve (2) denklemlerinin sayısallaştırılmaları gerekir. Bunun için de sonlu fark (finite difference (FD)) yöntemi kullanılmıştır.

$$\frac{\Delta \vartheta}{\Delta t} = L(i, j, k) - \kappa \vartheta (\vartheta - \alpha) (\vartheta - 1) - \vartheta \omega \quad (3)$$

$$\frac{\Delta \omega}{\Delta t} = \varepsilon(\vartheta, \omega) (-\omega - \kappa \vartheta (\vartheta - \alpha - 1)). \quad (4)$$



Şekil 6. Kübik kalp geometrisinde bir noktanın (0, merkezde) en yakın komşuluklarını (18 komşu) gösteren çizim. (0) noktasının en yakın komşuluğundaki 8 adet kübik element de (Element 1 – Element 8) bu şekil üzerinde belirtilmiştir (Saleheen ve Ng, 1997).

Burada $L(i, j, k)$ ile kübik ve düzenli bir geometride sayısallaştırılan Laplace operatörü, $\nabla \cdot (D\nabla\vartheta)$, ifade edilmektedir. Kübik geometride temsil edilen kalpteki her düğümün üç boyutlu uzaydaki yeri, (i, j, k) indexleriyle tanımlanırsa ($i = 1, \dots, N$; $j = 1, \dots, M$; $k = 1, \dots, K$), bu operatör üç boyutta FD formülasyonu ile şu şekilde yazılabilir:

$$L(i, j, k) = \sum_{l=0}^{18} p_l \vartheta(l). \quad (5)$$

Bu ifadede, l söz konusu düğüm için her bir komşu düğümün indeksini ($l = 0$ düğümün kendisini ifade eder), p_l de FD formülasyonu sonucunda elde edilen ve her düğümün Laplace operatörüne etkisini veren ağırlıkları temsil eder. Şekil 6'da bir düğüm için ($l = 0$) tüm komşu düğümleri ($l = 1, \dots, 18$) ve yakın komşuluktaki kübik elemanları (Element 1 – Element 8) görmek mümkündür. Saleheen ve Ng (1997) bu geometrik modelde her bir elemana ait bir iletkenlik tensörü olduğunu varsaymış ve ağırlıkları aşağıdaki gibi hesaplamışlardır:

$$p_1 = \frac{1}{4\Delta x^2} [\sigma_{11}(3) + \sigma_{11}(4) + \sigma_{11}(7) + \sigma_{11}(8)] \quad (6.a)$$

$$p_2 = \frac{1}{4\Delta y^2} [\sigma_{22}(1) + \sigma_{22}(4) + \sigma_{22}(5) + \sigma_{22}(8)] \quad (6.b)$$

$$p_3 = \frac{1}{4\Delta x^2} [\sigma_{11}(1) + \sigma_{11}(2) + \sigma_{11}(5) + \sigma_{11}(6)] \quad (6.c)$$

$$p_4 = \frac{1}{4\Delta y^2} [\sigma_{22}(2) + \sigma_{22}(3) + \sigma_{22}(6) + \sigma_{22}(7)] \quad (6.d)$$

$$p_5 = \frac{1}{4\Delta x\Delta y} [\sigma_{12}(4) + \sigma_{12}(8)] \quad (6.e)$$

$$p_6 = -\frac{1}{4\Delta x\Delta y} [\sigma_{12}(1) + \sigma_{12}(5)] \quad (6.f)$$

$$p_7 = \frac{1}{4\Delta x\Delta y} [\sigma_{12}(2) + \sigma_{12}(6)] \quad (6.g)$$

$$p_8 = -\frac{1}{4\Delta x\Delta y} [\sigma_{12}(3) + \sigma_{12}(7)] \quad (6.h)$$

$$p_9 = \frac{1}{4\Delta z^2} [\sigma_{33}(5) + \sigma_{33}(6) + \sigma_{33}(7) + \sigma_{33}(8)] \quad (6.i)$$

$$p_{10} = \frac{1}{4\Delta z^2} [\sigma_{33}(1) + \sigma_{33}(2) + \sigma_{33}(3) + \sigma_{33}(4)] \quad (6.j)$$

$$p_{11} = \frac{1}{4\Delta y\Delta z} [\sigma_{23}(5) + \sigma_{23}(8)] \quad (6.k)$$

$$p_{12} = -\frac{1}{4\Delta y\Delta z} [\sigma_{23}(1) + \sigma_{23}(4)] \quad (6.l)$$

$$p_{13} = \frac{1}{4\Delta y\Delta z} [\sigma_{23}(2) + \sigma_{23}(3)] \quad (6.m)$$

$$p_{14} = -\frac{1}{4\Delta y\Delta z} [\sigma_{23}(6) + \sigma_{23}(7)] \quad (6.n)$$

$$p_{15} = \frac{1}{4\Delta x\Delta z} [\sigma_{13}(7) + \sigma_{13}(8)] \quad (6.o)$$

$$p_{16} = -\frac{1}{4\Delta x\Delta z} [\sigma_{13}(5) + \sigma_{13}(6)] \quad (6.p)$$

$$p_{17} = \frac{1}{4\Delta x\Delta z} [\sigma_{13}(1) + \sigma_{13}(2)] \quad (6.r)$$

$$p_{18} = -\frac{1}{4\Delta x\Delta z} [\sigma_{13}(3) + \sigma_{13}(4)] \quad (6.s)$$

$$p_0 = -\sum_{l=1}^{18} p_l \quad (6.t)$$

Burada j -elemanın global iletkenlik tensörü şu şekilde tanımlanmıştır:

$$\sigma(j) = \begin{bmatrix} \sigma_{11}(j) & \sigma_{12}(j) & \sigma_{13}(j) \\ \sigma_{21}(j) & \sigma_{22}(j) & \sigma_{23}(j) \\ \sigma_{31}(j) & \sigma_{32}(j) & \sigma_{33}(j) \end{bmatrix}, \quad j = 1, 2, \dots, 8. \quad (7)$$

$\Delta x, \Delta y$ ve Δz de sırasıyla x, y ve z yönlerindeki noktalar arası uzaklıklardır.

3.2 Kalp Geometrileri

TMP benzetimlerini iki değişik kalp geometrisi üzerinde gerçekleştirdik. Bunlardan birincisi Auckland kalp modeli (AKM), diğeri de Utah kalp modeli (UKM) olarak adlandırılacaktır. Bu

bölümde kısaca bu modellerden ve özelliklerinden bahsedilecektir. Her iki model de sadece kalp karıncıklarını içermektedir, kulakçık geometrileri ölçülmemiştir.

3.2.1 Auckland Kalp Modeli (AKM)

Bu kalp modeli Yeni Zelanda, Auckland Üniversitesi'ndeki araştırmacılar tarafından deneysel çalışmalar sonucunda köpek kalbinden oluşturulmuştur (Nielsen vd., 1991). Kendi geliştirdikleri bir deney düzeneğini kullanarak kalp kasına denk gelen geometrik konumları ve her konuma ait fiber yönelimlerini ölçmüşlerdir. Bu düzeneikle değişik köpeklerden farklı çözünürlükte modeller elde edilmiştir. Bu modellerden bizim bu çalışmada kullandığımız 6 mm uzamsal çözünürlüğe sahip toplam 79860 noktadan oluşan kalp geometrisidir. Kalbin boyutları x-yönünde 8.8 cm, y-yönünde 8.5 cm ve z-yönünde de 7.9 cm'dir.

3.2.2 Utah Kalp Modeli (UKM)

Bu kalp modeli, Utah Üniversitesi, Scientific Computing and Imaging (SCI) Enstitüsü internet veri tabanından (2015) alınmıştır. Bu modelde, kalp noktalarının geometrik konumlarını elde edebilmek için köpek kalbinin manyetik rezonans (MR) görüntüleri elde edilmiş, bu görüntüler bölütlenmiş ve kalp geometrisi oluşturulmuştur. Fiber yönelimini ölçmek için aynı kalpten difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri de kaydedilmiş ve bu görüntülerden fiber yönelimi bilgisi çıkartılmıştır. Her iki görüntü, kalpteki noktalar ve bu noktalar akarşılık gelen fiber yönelimi bilgilerinin doğru şekilde eşleştirilebilmesi için çakıştırılmışlardır. Bu geometride toplam 147456 nokta bulunmaktadır. Kalbin boyutları x- ve z-yönlerinde 8.911 cm, y-yönünde ise 11.17 cm'dir. Kesit aralıkları 1 mm olacak şekilde veri kaydı yapılmıştır.

3.2.3 Kalp Geometrileri Arası Dönüştürmeler

Bu projede iki çeşit dönüştürmeye ihtiyaç duyulmuştur. Birincisi, düzensiz AKM ve UKM modellerinden, Aliev-Panfilov modelini uygulayacağımız düzenli kübik geometriye geçmek, ikincisi ise AKM ve UKM arasında veri aktarımı ve karşılaştırma yapabilmek için iki kalbin çakıştırılması işlemidir.

Aliev-Panfilov modeli, her nokta arası 1 mm olan düzenli ve kübik kalp geometrisi üzerinde uygulanmıştır. Düzensiz AKM ve UKM geometrilerinden bu kübik geometriye geçiş ve fiber yönelimi aktarımı için "ters uzaklık ağırlıklı" (TUA) bir enterpolasyon yöntemi kullanılmıştır (Shepard, 1968). Buna göre, kübik geometride bir noktanın değerleri, düzensiz geometride

kendisine en yakın olan noktalardan daha fazla etkilenecek şekilde hesaplanır. Buna göre, kübik geometride $P' = (x', y', z')$ noktasındaki değer ($U(P')$), düzensiz geometrideki $P_i = (x_i, y_i, z_i)$, $i = 1, \dots, N$, noktalarında tanımlı gerçek değerler ($U(P_i)$) cinsinden şöyle yazılır:

$$U(P') = \begin{cases} \frac{\sum_{i=1}^N \lambda_i(P') U(P_i)}{\sum_{i=1}^N \lambda_i(P')}, & \text{if } d(P', P_i) \neq 0 \\ U(P_i), & \text{if } d(P', P_i) = 0. \end{cases} \quad (8)$$

Burada $d(P', P_i)$, P' ve P_i arasındaki uzaklığı ifade eder. $\lambda_i(P')$ da bu uzaklık kullanılarak hesaplanır:

$$\lambda_i(P') = \frac{1}{d(P', P_i)}. \quad (9)$$

Çakıştırma işlemine ise, hem AKM'nin hem de UKM'nin aynı anda kullanıldığı, bir geometriden diğer geometriye veri aktarımı yapılması gerektiği durumda ihtiyaç duyulmuştur. O nedenle bu projede, literatürde mevcut olan çakıştırma yöntemleri, bu iki kalp geometrisini çakıştırmak için kullanılmıştır. Çakıştırma algoritmasının aşamaları Şekil 7'de verilmiştir. Buna göre AKM referans geometri (yani AKM noktaları aynı tutulacak), UKM ise çakıştırılan geometri (UKM noktaları ve bu noktalardaki veri hedef geometri üzerine taşınacak) olarak tanımlanmıştır. Başlangıçtaki referans geometri ve çakıştırılan geometri düğüm koordinatları sırasıyla P_i^{ref} ve $P_i^{t(0)}$ ($i = 1, 2, \dots, N$, N toplam düğüm sayısı) olarak tanımlanmıştır.

İlk basamak olan kütle merkezi çakıştırılması için öncelikle hem hedef geometrinin hem de çakıştıran geometrinin kütle merkezleri hesaplanır. Düğümlerinin x, y ve z koordinatları P_i olan bir geometri için kütle merkezi şu şekilde tanımlanır:

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N P_i. \quad (10)$$

Eğer referans geometrinin kütle merkezine C_{ref} , çakıştırılan geometrinin kütle merkezine de C_t dersek, bu basamağın sonunda oluşan, kütle merkezi C_{ref} 'e taşınmış yeni çakıştırılan geometri noktaları ($P_i^{t(1)}$) şu şekilde hesaplanır:

$$P_i^{t(1)} = P_i^{t(0)} - C_t + C_{ref}. \quad (11)$$

Bir sonraki basamakta artık çakıştırılan geometri noktaları olarak bu $P_i^{t(1)}$ koordinatları kullanılacaktır.

İkinci basamak olan “yeniden boyutlandırma” kısmında, karşılaştırılan geometrinin boyutu hedef geometri ile eşleştirilir. Bunun için öncelikle her iki geometri için büyüklük hesaplaması yapılır. Düşümlerinin x, y ve z koordinatları P_i olan bir geometri için büyüklük katsayısı şu şekilde tanımlanır:

$$S(x, y, z) = \max\{P(x, y, z)\} - \min\{P(x, y, z)\}. \quad (12)$$

Eğer referans geometrinin boyutuna S_{ref} , karşılaştırılan geometrinin boyutuna da S_t dersek, bu basamağın sonunda oluşan ve bir sonraki basamakta karşılaştırılan geometri noktaları olarak kullanılacak olan $P_i^{t(2)}$ noktaları şu şekilde hesaplanır:

$$P_i^{t(2)} = P_i^{t(1)} S_{ref}(x, y, z) / S_t(x, y, z). \quad (13)$$

Üçüncü adımda her iki kalpte benzer bölgeler üst üste gelecek şekilde gerekli çevirme ve kaydırma uygulanır. Quaternion tabanlı bir çevirme ve kaydırma kullanılmıştır (Besl ve McKay, 1992; Cünedioğlu and Yılmaz, 2009). Buradaki amaç, karşılaştırılan geometride ve referans geometride benzer bölgelerin üst üste gelmesini sağlamaktır. Örneğin, kalp geometrilerinin temel aldığı koordinat sistemlerine göre bir kalpteki sol karıncık, diğer kalpte sağ karıncığın üstüne binmiş olabilir. Oysa ki karşılaştırma sonucunda apeksler, sol karıncıklar, sağ karıncıklar, baz bölgesi, vb anatomiler üst üste olmalıdır. Bunun için \vec{q}_{ref} olarak tanımlanan bir birim quaternion vektörü, R olarak tanımlanan bir çevirme matrisi ve \vec{q}_t olarak tanımlanan bir kaydırma vektörü hesaplanır. Kaydırma vektörü \vec{q}_t karşılaştırılan geometrideki düğüm sayısı kadar sütun sütun yanyana yazılarak da bir Q_t matrisi elde edilir. Ardından bu dönüştürme ve kaydırma parametreleri karşılaştırılan geometriye uygulanır:

$$P_i^{t(3)} = R P_i^{t(2)} + Q_t. \quad (14)$$

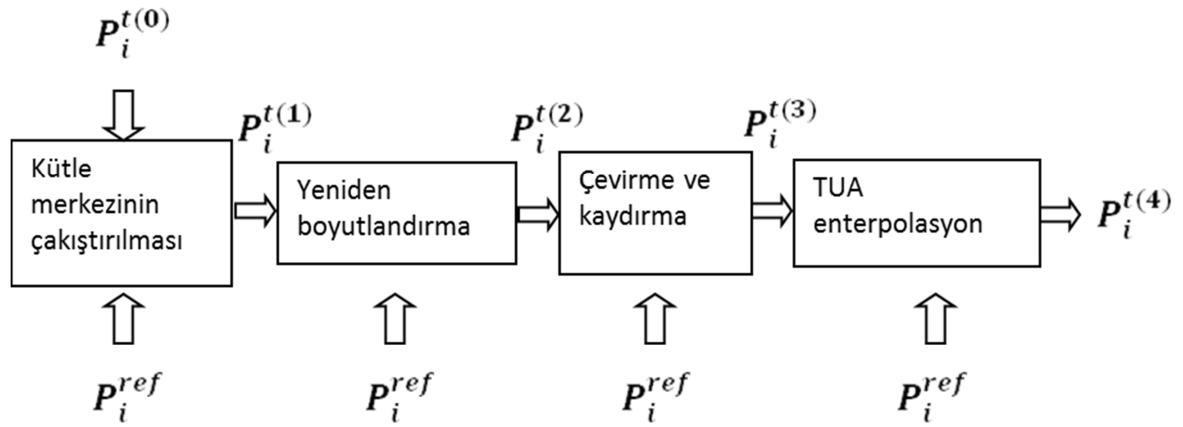
Son olarak da karşılaştırılan geometri verileri hedef geometri noktaları üzerine enterpolasyon yöntemi ile aktarılır. Bir önceki basamağın sonunda $P_i^{t(3)}$ ve P_i^{ref} noktalarının sayısı aynı olmayabileceği gibi, fiber yönelimi gibi bazı özellikler de aynı olmayabilir. Bu durumda hem sağlıklı bir karşılaştırma yapabilmek, hem de karşılaştırılan geometride doğru özellikleri kullanabilmek için yukarıda anlatılan “ters uzaklık ağırlıklı” enterpolasyon yöntemi benimsenmiştir. Buna göre referans geometri noktalarına karşılaştırılan geometriden özellik aktarımı yapılmıştır. Bunun için her bir hedef noktaya, karşılaştırılan geometrideki en fazla 3mm

uzaklıktaki tüm noktalardan, (8) ve (9) numaralı denklemlerdeki enterpolasyon yöntemi uygulanır.

3.3 Benzetim Çalışmaları ve Sonuçlar

Bu projede, TMP benzetim çalışmaları iki ana başlıkta incelenmiştir. Bu konulardan birincisi, fiber yöneliminin TMP dağılımları üzerinde etkileri üzerine gerçekleştirdiğimiz çalışmadır. İkinci konu ise, farklı durumlarda (normal ve ritim bozukluklarında) kalpteki TMP dağılımlarının elde edilmesidir.

3.3.1 Fiber Yönelimlerinin TMP Dağılımlarına Etkisi



Şekil 7. Kalp geometrileri için karşılaştırma algoritmasının basamakları.

Bu bölümde, fiber yönelimi bilgisinde varolan olası hataların, ya da fiber yöneliminin hiç dikkate alınmamasının etkileri incelenmiştir. Tüm benzetimler normal kalp dokusunda, ektopik atım şeklinde gerçekleşen ilk uyarımla yapılmıştır. Bu çalışmada “gerçek TMP dağılımı”ndan kasıt, AKM geometrisi ile bu geometride deneysel olarak tanımlanmış fiber yönelimleri kullanılarak, Aliev-Panfilov modeli uygulanarak elde edilen TMP dağılımlarıdır.

Aşağıdaki bölümlerde elde edilen değişik benzetim sonuçları, gerçek TMP’lerle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda direk TMP’ler kullanıldığı gibi, TMP’lerden hesaplanan belli öz nitelikler (features) de kullanılmıştır. Bu öz nitelikler aktivasyon zamanı (AT), dinlenmeye dönüş (recovery) zamanı (RT), aksiyon potansiyeli süresi (APD), TMP şekli (TMPşek), vb’dir. Karşılaştırmalarda korelasyon katsayısı (correlation coefficient (CC)), göreceli

hata (relative error (RE)), mutlak hata (absolute error (AE)), norm hata (norm error (NE)), gibi metrikler kullanılmıştır. TMP'nin zamana göre şeklini karşılaştırmak için, önce geometride aynı düğüm noktasına (n) denk gelen karşılaştırılacak iki TMP(n), aktivasyon zamanına göre üst üste getirilir; CC değeri her düğüm noktası için hesaplanır, CC(n). Ortalama CC değeri bu karşılaştırma şekli için CC(n) değerlerinin düğümlere göre ortalaması alınarak hesaplanır.

Bu çalışmada baz alınan izotropik ve anizotropik yerel iletkenlik değerleri, Modre vd.'nin çalışmasından alınmıştır (2006). Bu değerler, tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. İzotropik ve anizotropik dokularda iletkenlik değerleri (Modre vd., 2006).

İletkenlik değerleri (S/m)	Hücre içi (intracellular)	Hücre dışı (extracellular)
Fiber yönü	$\sigma_t^i = 0.3$	$\sigma_t^e = 0.3$
Fiber yönüne dik	$\sigma_t^i = 0.03$	$\sigma_t^e = 0.12$
İzotropik	$\sigma_{iso}^i = 0.1$	$\sigma_{iso}^e = 0.1$

3.3.2 İzotropik, Anizotropik Karşılaştırması

Bu kısımda izotropik ve anizotropik kalp kası varsayımları arasında TMP dağılımlarının farklılıkları incelenecektir. Bunun için önce AKM'de fiber yönelimleri bilgisi yok sayılacak, kalp kası izotropik olarak tanımlanacaktır. Bu şekilde elde edilen TMP dağılımları, aynı kalp geometrisinde bu kez fiber yönelimleri kullanıldığı durumda elde edilen gerçek TMP dağılımlarıyla karşılaştırılacaktır.

Şekil 8'de bu çalışmada elde edilen TMP dağılımları dört farklı zaman anında gösterilmiştir. İlk uyarım apeks bölgesinden uygulanmıştır. Şekil 9'da ise bu TMP dağılımlarından elde edilen AT, RT ve APD dağılımları verilmiştir. Tablo 2'de de bu benzetim çalışmasında elde edilen karşılaştırma metrikleri sunulmuştur. Bu sonuçlardan elde edilen çıkarımlar aşağıdaki şekilde listelenebilir:

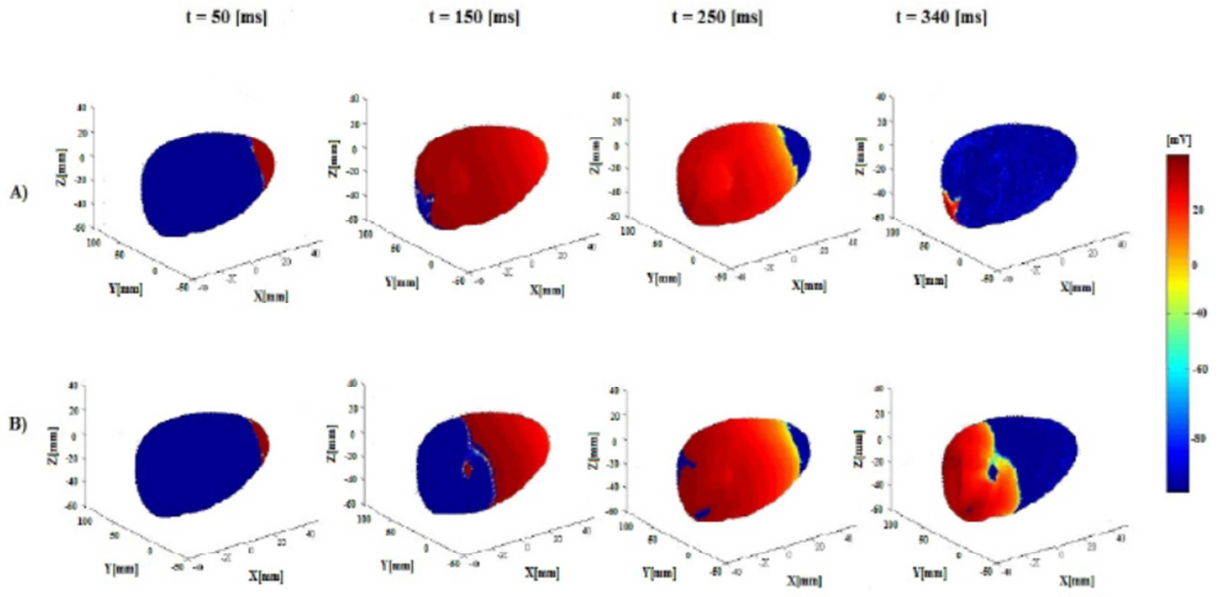
- TMP'nin ilk uyarım noktasından tüm kalp boyunca yayılması anizotropik durumda yaklaşık 411 ms, izotropik durumda ise yaklaşık 353 ms sürmektedir.
- İletim hızı anizotropik durumda, izotropik duruma göre daha yüksektir, anizotropik durumda bu hız 2.58 m/s olarak hesaplanmışken, izotropik durumda bu değer 2.21 m/s'ye

düşmektedir. Bu durum, fiber yönünde iletkenlik değerinin anizotropik durumda izotropik duruma göre daha yüksek olmasıdır (bkz. tablo 1'deki iletkenlik değerleri).

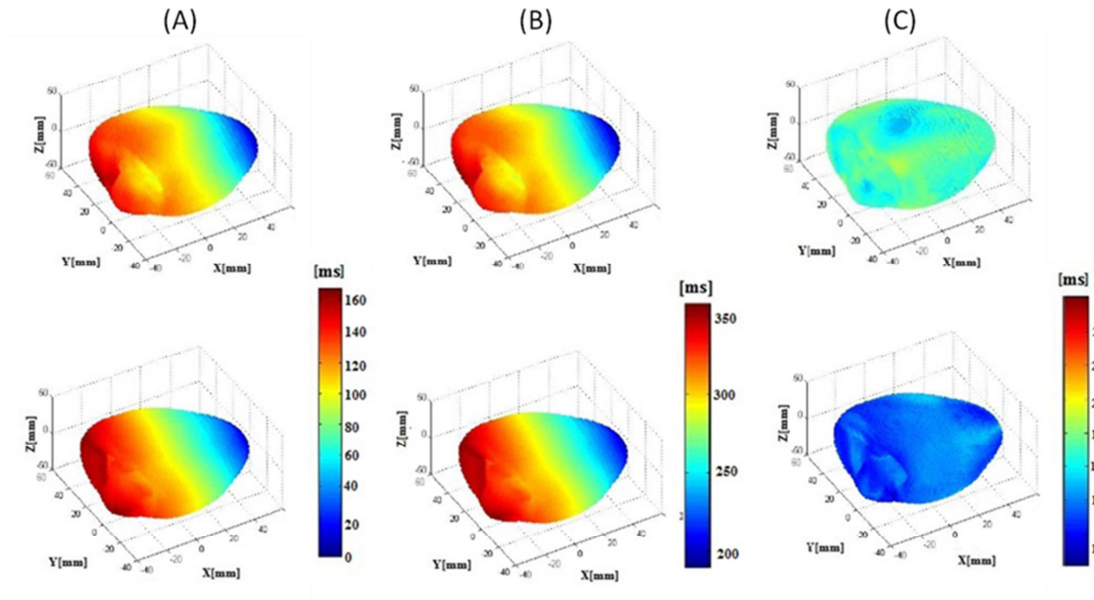
- TMP değerleri CC ile doğrudan karşılaştırıldığında düşük bir korelasyon bulunmuştur (0.71). Bu da farklı iletim hızında aynı noktanın farklı zamanlarda depolarize olması nedeniyle beklenen bir sonuçtur. TMP'lerin morfolojisinde bir farklılaşma olup olmadığını anlamak üzere TMPşek parametresi için ortalama CC değeri hesaplandığında ise değer 0.92'ye çıktığı görülmüştür. Buna göre her ne kadar izotropik ve anizotropik durumlarda depolarizasyon zamanları farklı olsa da, TMP morfolojilerinin oldukça benzer olduğu göstermektedir.
- AT ve RT değerleri karşılaştırıldığında, depolarizasyon ve repolarizasyon zamanları arasında, AE metriğinden anlaşılabileceği üzere yaklaşık 28-29 ms'lik gecikmeler olduğu görülmektedir. CC değerleri karşılaştırıldığında ise 0.95'ten fazla korelasyon görülmüştür. Buna göre, AT ve RT değerleri belli bir gecikmeyle oluşsa da kalpteki dağılımları belli bir uyumluluk içinde olmaktadır. NE metrik karşılaştırmasında, RT parametresi AT'ye göre daha az hata değeri vermiştir.
- APD değerlerinin karşılaştırmasında kayda değer bir farklılık gözlemlenmemiştir (AE ortalama 0.88 ms'dir). AT ve RT karşılaştırmaları birbiriyle çok benzerlik gösterdiği için bu pek de şaşırtıcı bir durum değildir.

Tablo 2. Anizotropik ve izotropik durumlarda TMP benzetimlerinin karşılaştırılması.

	CC	AE	NE
TMP	0.71 (ortalama)	19.52 (mV)	0.49
TMPşek	0.92 (ortalama)	--	--
AT	0.97	29.31 (ms)	0.36
RT	0.95	28.54 (ms)	0.12
APD	0.06	0.88 (ms)	0.005



Şekil 8. Farklı zaman anlarında TMP dağılımları, (A) anizotropik doku, (B) izotropik doku



Şekil 9. Anizotropik (üst sıra) ve izotropik (alt sıra) dokularda, (A) AT dağılımları, (B) RT dağılımları, (C) APD dağılımları.

3.3.3 Anizotropik Durumda, Fiber Yönelimine Hata Eklenecek Karşılaştırma Yapılması

Bu kısımda, kalp kasının anizotropik olduğu varsayılacak, fiber yönelimlerinde hata olduğu durumda TMP dağılımlarının bundan nasıl etkileneceği gözlenecektir. Bunun için yine gerçek TMP dağılımları AKM'den elde edilecektir. Ardından, AKM'nin gerçek fiber yönelim vektörleri, değişik standart sapmalarda ($\sigma = 0.1; 0.3; 0.5; 0.7$) sıfır ortalama değere sahip Gauss dağılımlı gürültü eklenerek bozulacak, gürültü eklenmiş fiber yönelimleriyle elde edilen TMP dağılımları, gerçek TMP dağılımlarıyla karşılaştırılacaktır. En yüksek standart sapma değeri olan $\sigma = 0.7$ değeri, AKM ve UKM'deki fiber yönelimleri arasındaki farktan hesaplanmış olan değerdir.

Şekil 10'da bu çalışmada elde edilen TMP dağılımları dört farklı zaman anında gösterilmiştir. İlk uyarım apeks bölgesinden uygulanmıştır. Şekil 11'de ise bu TMP dağılımlarından elde edilen AT, RT ve APD dağılımları verilmiştir. Her iki şekilde de yukarıdan aşağıya satırlar artan σ değerlerine denk gelmektedir. Tablo 3 ve 4'te de bu benzetim çalışmasında elde edilen karşılaştırma metrikleri sunulmuştur. Tablo 3 TMP karşılaştırmalarını, tablo 4 ise AT ve RT karşılaştırmalarını içerir. Tablo 3'te WFST adlı bir metrik de karşılaştırmalara eklenmiştir. Bu metrik TMP'nin ilk uyarım noktasından itibaren tüm kalp boyunca yayılma süresini vermektedir. Her benzetim üç defa tekrar edilmiştir; şekillerde bir benzetim sonuçları örnek olarak sunulmuş, tablolarda ise üç benzetimden elde edilen sonuçların ortalaması verilmiştir. Bu sonuçlardan elde edilen çıkarımlar aşağıdaki şekilde listelenebilir:

- Küçük standart sapma değerlerinde (0.1 ve 0.3) TMP dağılımlarında ne görsellerde, ne de sayısal metriklerde çok önemli farklılıklar gözlemlenmemiştir. Ancak standart sapma arttıkça (0.5 ve 0.7), farklılıklar gözle bile oldukça farkedilir hale gelmiştir.
- TMP karşılaştırmalarında standart sapma 0.1'den 0.7'ye yükseldikçe, ortalama CC değerleri 0.98'den 0.83'e düşmüştür. TMPşek karşılaştırıldığında ise en düşük ortalama CC değeri bile 0.92'nin altına inmemektedir. Bu da benzetim çalışmasında fiber yöneliminin TMP morfolojilerine çok büyük etkisi olmadığını göstergesidir.
- Ortalama AE değerleri de standart sapma 0.1'den 0.7'ye yükseldikçe 1.7 mV'tan (NE=0.1) 11.68 mV'a (NE=0.35) yükselmiştir. Bu farklılık da TMP morfolojisindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.
- TMP'nin ilk uyarım noktasından itibaren tüm kalp boyunca yayılma süresi, standart sapma 0.1'den 0.7'ye yükseldikçe yaklaşık 33 ms'lik bir artış göstermiştir. Bu da iletim hızının artan standart sapma değeriyle azaldığının bir göstergesidir; iletim hızı $\sigma = 0.1$ için 2.54 m/s iken $\sigma = 0.7$ içinse 2.32 m/s değerine düşmüştür.

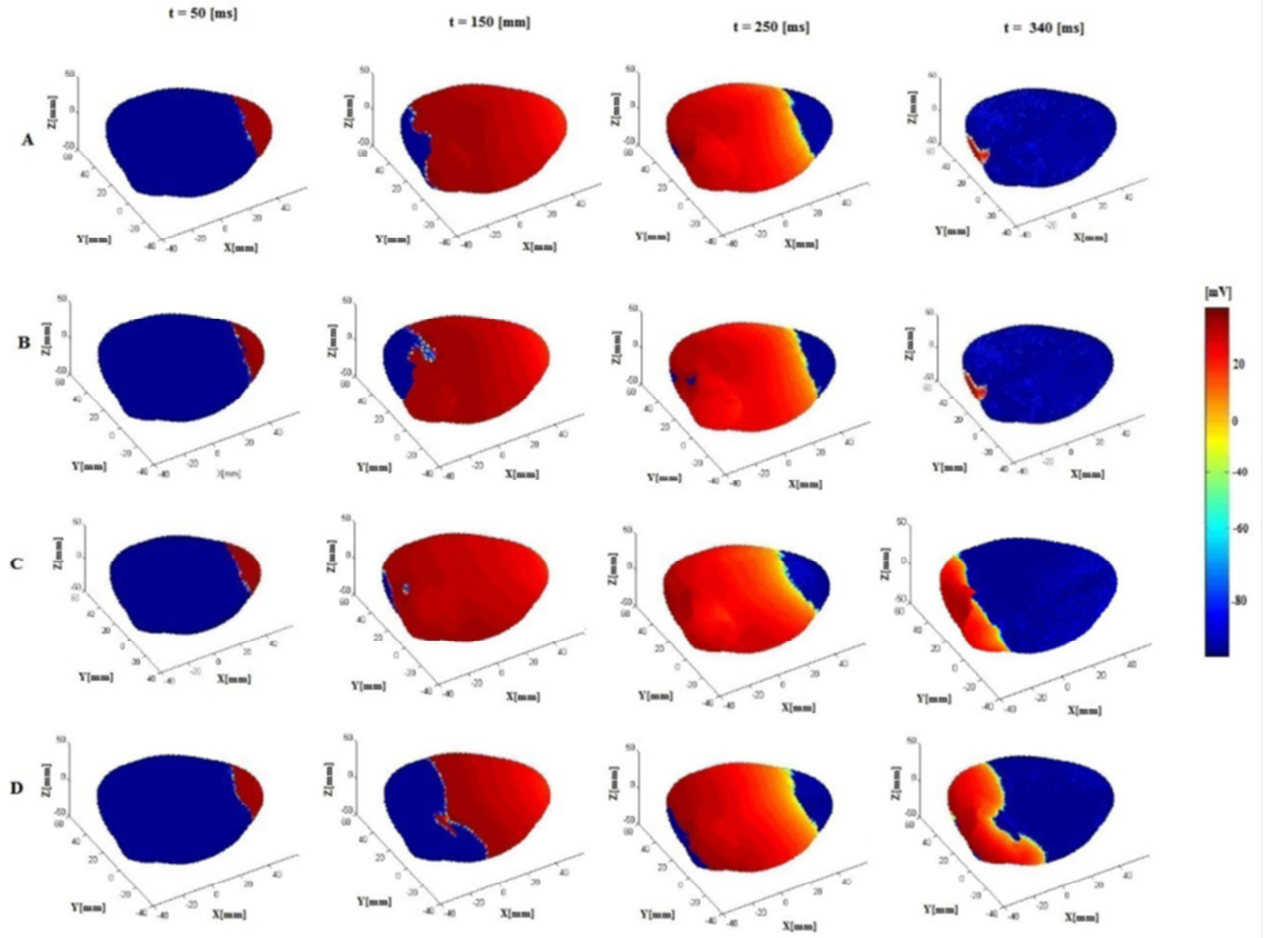
- AT ve RT değerleri karşılaştırıldığında, depolarizasyon ve repolarizasyon zamanları arasında, artan standart sapma değerleriyle birlikte gerçek duruma göre gecikmeler olduğu görülmektedir. Her iki parametre için AE metrikleri incelendiğinde bu gecikme değerleri $\sigma = 0.1$ için yaklaşık 2 ms iken $\sigma = 0.7$ içinse yaklaşık 17 ms'ye yükselmiştir. CC değerleri karşılaştırıldığında ise en yüksek standart sapmada bile 0.95'ten fazla korelasyon görülmüştür. Buna göre, AT ve RT değerleri belli bir gecikmeyle oluşsa da kalpteki dağılımları belli bir uyumluluk içinde olmaktadır. NE metrik karşılaştırmasında, RT parametresi AT'ye göre daha az hata değeri vermiştir.
- APD değerlerinin karşılaştırmasında yüksek standart sapmada bile kayda değer bir farklılık gözlemlenmemiştir (AE ortalama 0.54 ms'dir). AT ve RT karşılaştırmaları birbiriyle çok benzerlik gösterdiği için bu beklenen bir sonuçtur.

Tablo 3. Fiber yönelimlerine hata eklendiğinde elde edilen TMP'lerin gerçek TMP'lerle sayısal karşılaştırmaları. Bu tabloda verilen değerler, benzetimlerin üç kez tekrar edilip ortalamalarının alınmasıyla elde edilmiştir.

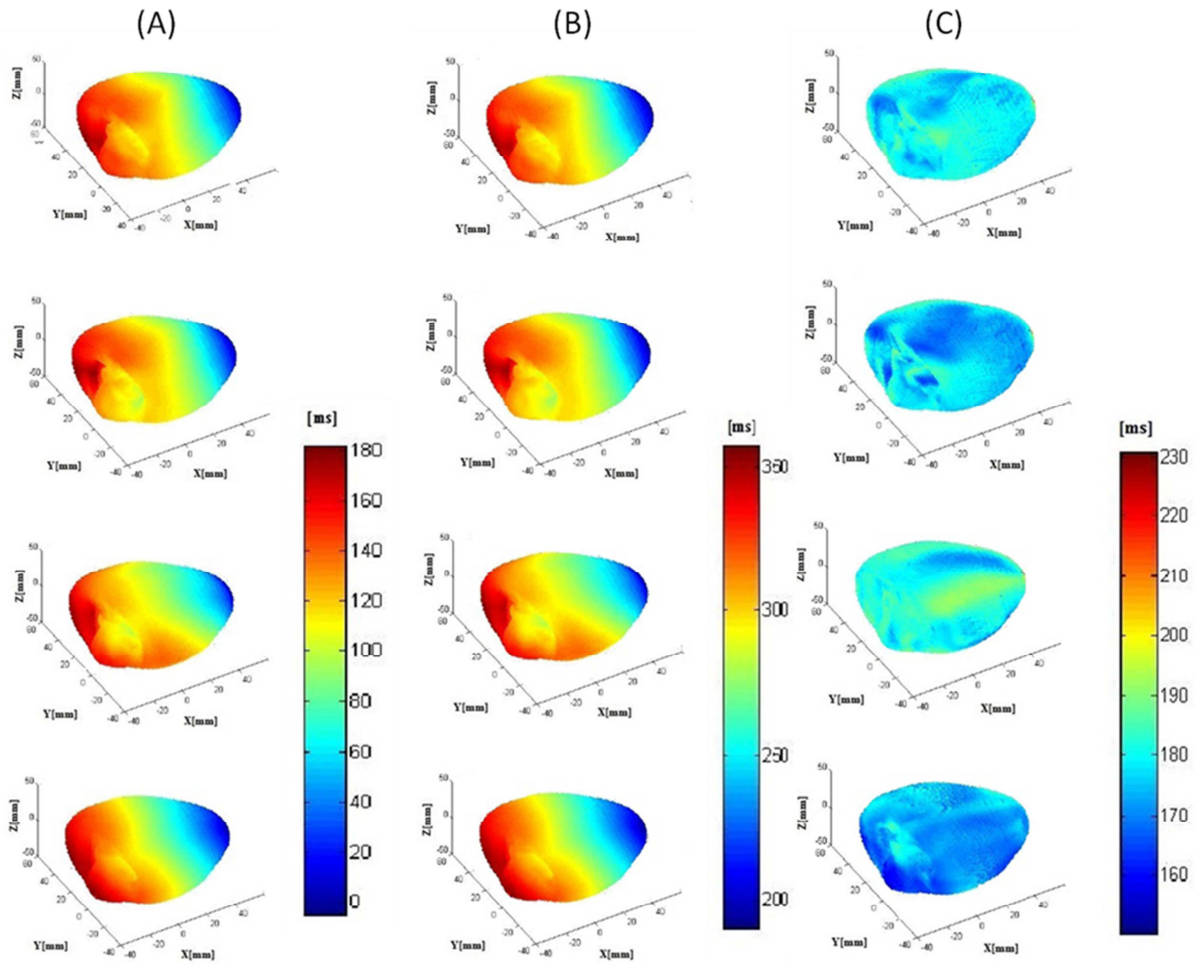
σ	CC (TMP)	CC (TMP _{şek})	AE (mV)	NE	WFST (ms)
0.1	0.98	0.98	1.7	0.10	354.17
0.3	0.93	0.97	5.35	0.22	362.92
0.5	0.87	0.95	8.35	0.29	366.31
0.7	0.83	0.92	11.68	0.35	387.87

Tablo 4. Fiber yönelimlerine hata eklendiğinde elde edilen TMP'lerden buluna AT ve RT değerlerinin gerçek TMP'lerden elde edilenlerle sayısal karşılaştırmaları. Bu tabloda verilen değerler de, benzetimlerin üç kez tekrar edilip ortalamalarının alınmasıyla elde edilmiştir.

	AT			RT		
σ	CC	AE (ms)	NE	CC	AE (ms)	NE
0.1	0.99	2.35	0.03	0.99	2.32	0.01
0.3	0.97	9.42	0.10	0.97	7.47	0.03
0.5	0.96	11.82	0.16	0.96	0.05	0.05
0.7	0.95	17.07	0.22	0.96	16.91	0.07



Şekil 10. Fiber yönelimlerine hata eklenmiş kalp geometrilerinde farklı zaman anlarındaki TMP dağılımları. Yukarıdan aşağıya her satırda sırasıyla 0.1, 0.3, 0.5 ve 0.7 standart sapma ile benzetim sonuçları verilmektedir.



Şekil 11. Fiber yönelimlerine hata eklenmiş kalp geometrilerinde (A) AT dağılımları, (B) RT dağılımları, (C) APD dağılımları. Yukarıdan aşağıya her satırda sırasıyla 0.1, 0.3, 0.5 ve 0.7 standart sapma ile benzetim sonuçları verilmektedir.

3.3.4 Bir Başka Kalpten Alınan Fiber Yönelimi İle Benzetim

Kalbin elektriksel aktivitesinin kestirilmesinde ve matematiksel model çıkarılmasında en kısıtlayıcı konu, fiber yöneliminin önceden tespitindeki zorluktur. Anatomik bilgi (gövdenin ve kalbin geometrik modelinin çıkarılması) manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), vb görüntüleme yöntemlerinden, bu görüntülerin bölütlenmesi ile elde edilebilmektedir. Ancak fiber yönelimini canlıda elde edebilmek için bilinen tek yöntem difüzyon ağırlıklı MR (DA-MR) yöntemidir ancak kalbin hareketli yapısı nedeniyle pratik olarak hastadan bu bilginin elde edilebilmesi oldukça zor, zahmetli ve saatler sürebilen bir işlem gerektirir. Daha önce tanıttığımız AKM ve UKM'de fiber yönelimleri hayvandan ayrılmış kalpten, sırasıyla deneysel çalışma sonucu ve DA-MR görüntülerinden elde edilmiştir. Gerçekçi bir matematiksel modelde anizotropi dahil edilecekse, bu şekilde elde edilmiş fiber yönelimlerinin MR veya BT'den elde edilen geometrik model üzerine aktarılması kolayca uygulanabilir bir yöntemdir. Ancak başka bir kalpten alınan fiber yönelimi ile modellenecek kalbin fiber yönelimi farklı olacaktır.

Bu kısımda, deneysel ya da DA-MR yöntemleriyle bir kalpte elde edilmiş fiber yönelimleri, geometrisi bilinen ancak fiber yönelimleri olmayan bir kalpte kullanılırsa TMP dağılımlarının nasıl etkileneceği incelenmiştir. Bunun için UKM'nin fiber yönelimi, AKM geometrisi üzerine aktarılmış, bu yeni geometride elde edilen TMP dağılımları, AKM geometrisinde elde edilen gerçek TMP dağılımları ile karşılaştırmıştır. UKM'deki fiber yönelimini AKM geometrisine aktarmak için öncelikle bölüm 3.2.3'te anlatıldığı üzere çakıştırma yapılmış, ardından UKM'nin fiber yöneliminden AKM üzerindeki noktalarda yeni bir fiber yönelimi tanımlaması elde edilmiştir.

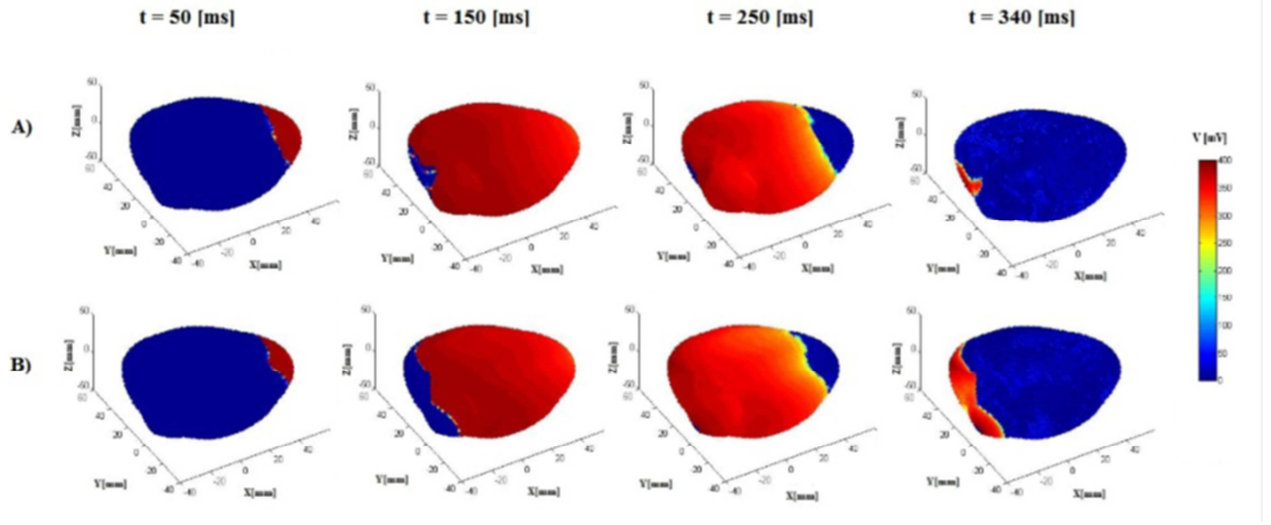
Şekil 12'de bu çalışmada elde edilen TMP dağılımları dört farklı zaman anında gösterilmiştir. İlk uyarım apeks bölgesinden uygulanmıştır. Şekil 13'te ise bu TMP dağılımlarından elde edilen AT, RT ve APD dağılımları verilmiştir. Tablo 5'te de bu benzetim çalışmasında elde edilen karşılaştırma metrikleri sunulmuştur. Bu sonuçlardan elde edilen çıkarımlar aşağıdaki şekilde listelenebilir:

- Her iki benzetim arasında TMP dağılımlarında çok büyük farklılıklar gözlemlenmemiştir. En önemli farklılıklar yayılımın son evrelerine yaklaştıkça farkedilir olmuştur; 340 ms'de gerçek TMP'lerde neredeyse tüm kalp repolarize olmuşken çakıştırılmış kalpte hala basal bölgeye yakın nispeten daha fazla alanda repolarizasyon oluşmamıştır. Bunun etkileri TMP'nin ilk uyarım noktasından tüm kalp boyunca yayılmasında gözlenmiştir; gerçek TMP'lerde bu süre yaklaşık 353 ms iken çakıştırılmış kalpte yaklaşık 370'e çıkmıştır.

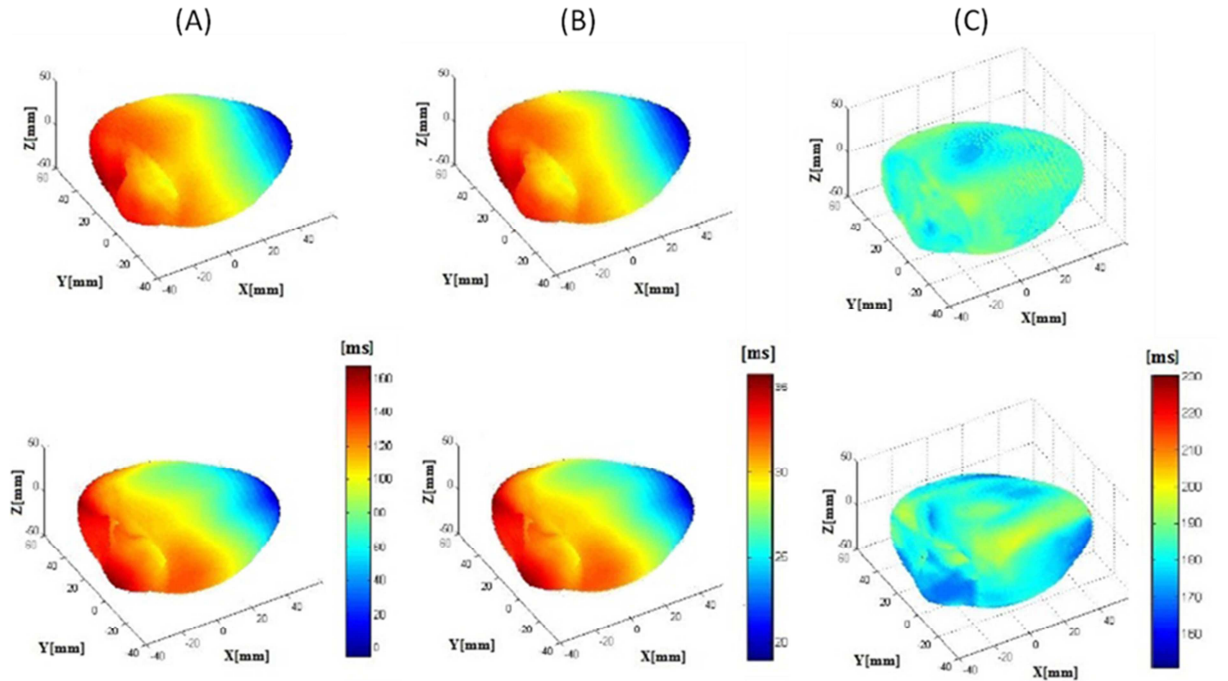
- İletim hızı da gerçek TMP'lerde 2.58 m/s olarak hesaplanmışken, çakıştırılmış kalpte bu değer 2.46 m/s'ye düşmektedir.
- TMP değerleri CC ile doğrudan karşılaştırıldığında elde edilen ortalama değeri 0.9'a yakındır (0.89). TMPşek parametresi karşılaştırıldığında ortalama CC değeri 0.97'ye çıkmıştır. Busayısal değerler de şekil 12'de gözlenen TMP dağılımlarındaki benzerlikleri desteklemektedir.
- AT ve RT değerleri karşılaştırıldığında, depolarizasyon ve repolarizasyon zamanları arasında, AE metriğinden anlaşılaacağı üzere yaklaşık 11 ms'lik gecikmeler olduğu görölmektedir. Her iki parametre için de CC değerleri 0.95'dir. Buna göre, AT ve RT değerleri az bir gecikmeyle oluşsa da kalpteki dağılımları belli bir uyumluluk içinde olmaktadır.
- APD değerlerinin karşılaştırmasında önceki bölümlerde olduğu gibi yine kayda değer bir farklılık gözlemlenmemiştir (AE ortalama 0.60 ms'dir).

Tablo 5. UKM'e ait fiber yönelimi AKM'de kullanıldığı durumda TMP benzetimlerinin gerçek TMP'lerle karşılaştırılması.

	CC	AE	NE
TMP	0.89 (ortalama)	7.89 (mV)	0.28
TMPşek	0.97 (ortalama)	--	--
AT	0.95	11.16 (ms)	0.15
RT	0.95	11.07 (ms)	0.05
APD	0.24	0.60 (ms)	0.005



Şekil 12. Farklı zaman anlarında (A) gerçek, (B) çakıştırılmış kalpte, TMP dağılımları.



Şekil 13. Gerçek TMP'lerden (üst sıra) ve çakıştırılmış kalpteki TMP'lerden (alt sıra) elde edilmiş, (A) AT dağılımları, (B) RT dağılımları, (C) APD dağılımları.

3.3.5 Fiber Yönelimlerinin TMP Dağılımlarına Etkisinin Tartışması

Bölüm 3.3.1'den 3.3.4'e kadar ana amacımız gerçekçi bir TMP benzetimi yapabilmek için ihtiyacımız olan fiber yönelimi bilgisini nasıl bir yaklaşımla elde edebileceğimizi araştırmaktı. Bunun için öncelikle izotropik varsayımın gerçek benzetimlerle farkı incelendi. Arkasından gerçek fiber yönelimlerine kontrollü bir şekilde artan miktarda hata eklenirse bunun sonuçları nasıl değiştirdiği araştırıldı. Son olarak da klinik çalışmalarda asıl işimize yarayabilecek, fiber yönelimi bilinen (ölçülmüş) bir kalpten bu bilgi asıl benzetim yapılmak istenen kalbe aktarıldığında sonuçların bundan nasıl etkileneceği incelendi.

Elde ettiğimiz en temel sonuç, anizotropiyi hiç göz önüne almamaktansa (yani izotropi varsayımı kullanmaktansa) hatalı da olsa anizotropik kalpte benzetim yapılmasının daha doğru sonuçlar vermiş olmasıydı. Başka kalpten çakıştırma yaparak fiber yönelimi aktarıldığı durumda bile gerçeğine oldukça benzer TMP dağılımları elde edildi. TMP morfolojileri yüksek korelasyonla benzeştiği gibi AT ve RT değerlerindeki gecikmeler çakıştırılmış kalpte 11 ms'yi geçmedi; bu gecikmeler uyarının ilk verildiği bölgede çok daha az hesaplandı (1 ms'den az). Bu durumda özellikle ilk uyarının gerçekleştiği noktayı bulmak üzere yapılacak çalışmalarda çakıştırılmış kalp geometrisinin de gerçek geometri kadar başarılı sonuç verebileceğini öngörmekteyiz.

3.3.6 Değişik Kalp İletim ve Ritim Bozukluklarında TMP Dağılımlarının Elde Edilmesi

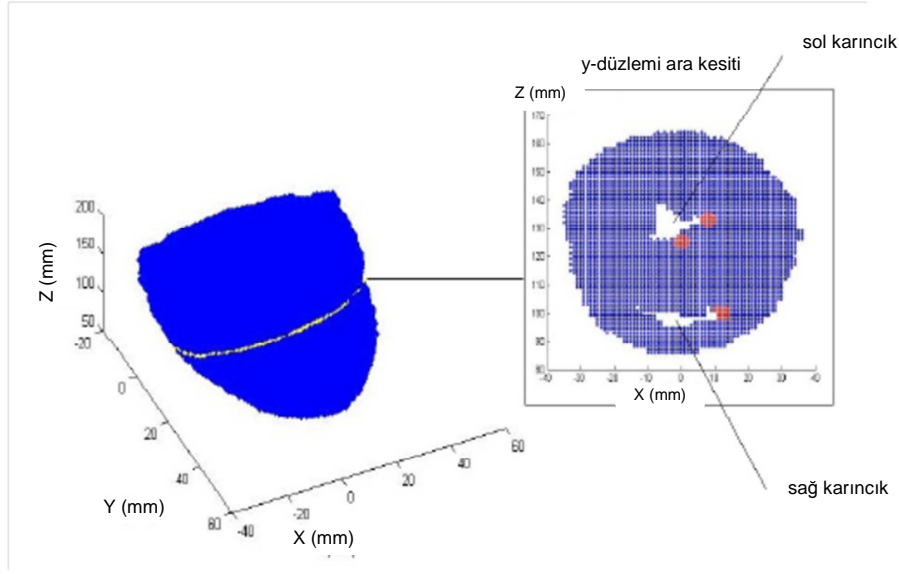
Bu bölümde, kalpte farklı iletim ve ritim bozuklukları olduğu varsayılacak, ve bu durumlar için TMP dağılımları elde edilecektir. Bu durumlar için deneysel TMP dağılımları elimizde mevcut olmadığı için burada elde edilen sonuçlar literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılacak ve beklentilerimizin sağlanıp sağlanmadığı değerlendirilecektir. Aşağıdaki durumlar için TMP dağılımları elde edilecektir:

- Normal kalp dokusunda, normal kalp atımı olduğu durumda (karıncıklarda AV düğümünden iletilen uyarı ile oluşmuş atım),
- Normal kalp dokusunda, ektopik kalp atımı (karıncıktan başlayan) olduğu durumda,
- Kısmi iskemik doku varken, normal kalp atımı olduğu durumda,
- Kısmi iskemik doku varken, ektopik kalp atımı olduğu durumda,
- Normal kalp dokusunda, Wolf-Parkinson-White (WPW) sendromu olduğu durumda.

Burada normal kalp dokusundan kasıt, Aliev-Panfilov modelinde kullanılan benzetim parametrelerinin ve iletkenlik tensörlerinin, sağlıklı bir kalp hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli oluşumunu ve yayılımını temsil edecek şekilde seçilmiş olmalarıdır. Bu çalışmada SCIRun veri tabanına ait olan UKM kullanılmıştır. Yerel iletkenlik değerleri normal dokularda $\sigma_l^i = 0.16 S/m$, $\sigma_t^i = 0.016 S/m$, $\sigma_l^e = 0.16 S/m$, $\sigma_t^e = 0.05 S/m$; iskemik dokularda ise $\sigma_l^i = 0.16 S/m$, $\sigma_t^i = 0.008 S/m$, $\sigma_l^e = 0.08 S/m$, $\sigma_t^e = 0.03 S/m$ olarak alınmıştır.

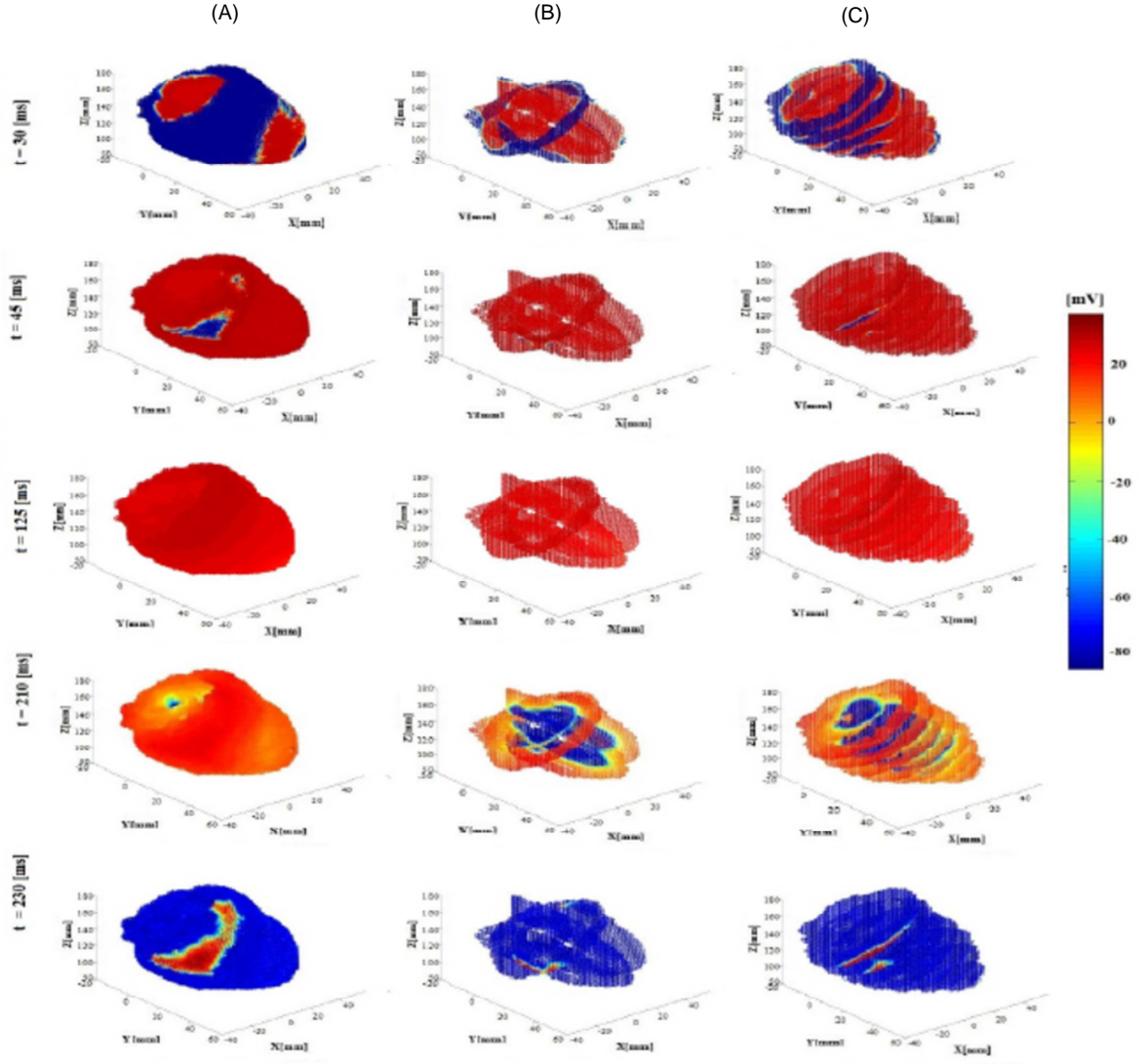
3.3.7 Normal Kalp Dokusunda, Normal Kalp Atımı Olduğu Durumda TMP Dağılımları

Normal kalp atışını modelleyebilmek için kalbin baz kısmında üç ayrı noktada aynı anda uyarı verilmiştir (Durrer vd, 1970, Pullan vd, 2005). İlk uyarım sol ventriküler septal duvarına uygulanmıştır. 5-7 ms'lik bir zaman geçtikten sonra, ikinci uyarım sol karıncığın ön kısmından verilmiştir. Son uyarım ise 15-17 ms'de sağ karıncığın ön kısmından uygulanmıştır. Uyarım noktaları şekil 14'te de gösterilmiştir. Bu şekilde, sağ tarafta kalan kısım sol karıncık, sol tarafta kalan kısım sağ karıncıktır.

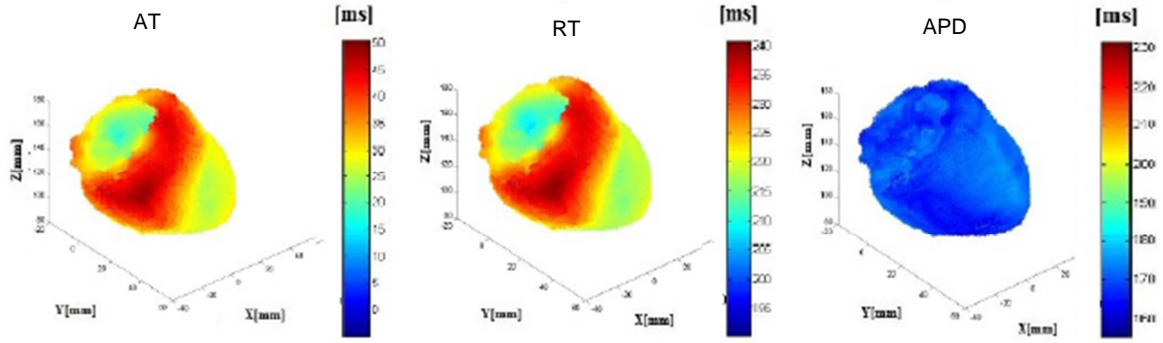


Şekil 14. Normal kalp atışının uyarı noktaları, kırmızı ile gösterilen noktalardır.

Şekil 15'te ise, şekil 14'te belirtilen noktalardan uyarı verildiğinde 5 değişik zaman anındaki TMP dağılımları gösterilmiştir. Bu şekilde kırmızı olan alanlar depolarize olmuş dokuyu, mavi olan alanlar dinlenme potansiyelindeki dokuyu ve ara renkler de bu iki değer arasında kalan TMP değerlerini temsil etmektedir. Şekil 15'te 30 ms'de görüleceği üzere depolarizasyon subendokart duvarını kaplamaya başlamıştır. 45 ms'ye gelindiğinde depolarizasyonun subepikart duvarına ulaştığı görülür. 125 ms'de neredeyse tüm karıncık bölgesi depolarize olmuştur; bu zaman anı aksiyon potansiyelindeki plato evresine denk gelmektedir. 210 ms'ye gelindiğinde subendokart duvarında repolarizasyon başlar, 235 ms'ye gelindiğinde de hemen hemen tüm karıncıkların repolarize olduğu görülebilmektedir. TMP'nin ilk uyarım noktasından tüm kalp boyunca yayılması yaklaşık 240 ms sürer. Şekil 16'da da bu benzetimden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları gösterilmektedir. Ortalama APD yaklaşık 195 ms'dir. AT ve RT haritaları da benzer dağılımlar göstermektedir.



Şekil 15. 5 değişik zaman anında normal kalpte normal kalp atışı için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Uç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.

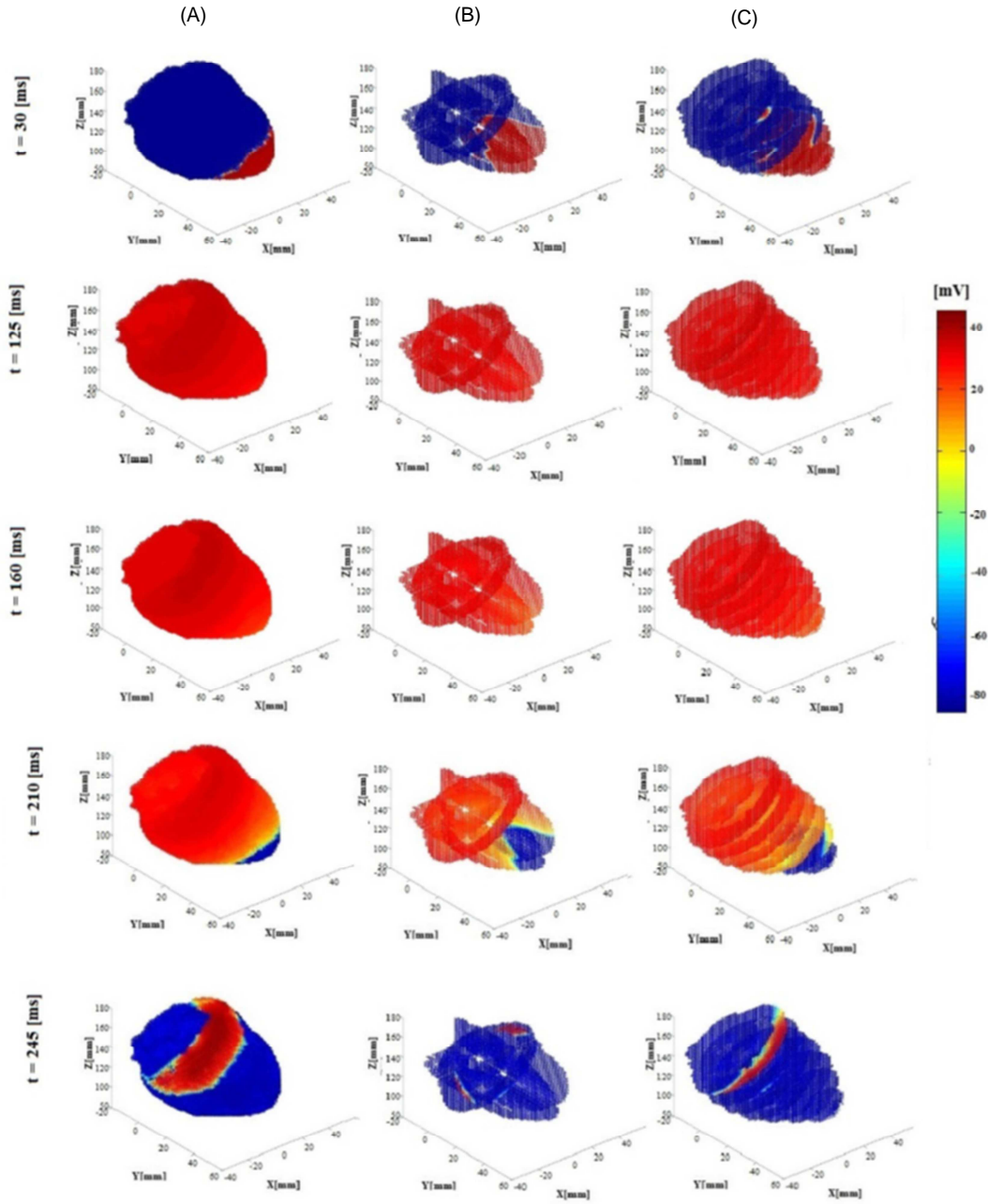


Şekil 16. Normal kalpte normal kalp atışı için TMP dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.

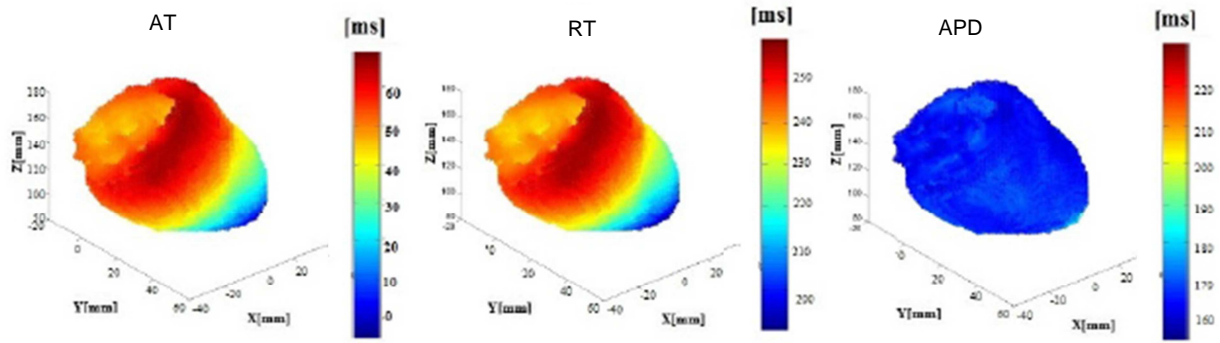
3.3.8 Normal Kalp Dokusunda, Ektopik Kalp Atımı Olduğu Durumda TMP Dağılımları

Bu kısımda normal elektriksel özelliklere sahip kalp dokusunda ektopik bir atım geldiğinde oluşacak TMP dağılımları incelenmiştir. Bunun için ilk uyarım kalbin apeks bölgesine uygulanmıştır. Oluşan TMP dağılımları ve bunların zamana göre yayılımları şekil 17’de gösterilmiştir. Bu dağılımlardan elde edilen AT, RT ve APD dağılımları da şekil 18’de verilmiştir.

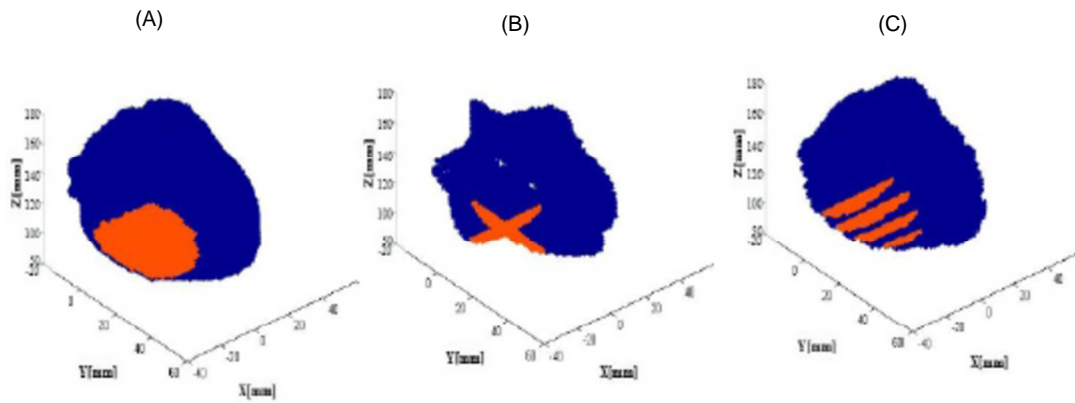
Şekil 17’deki haritalara göre, 30 ms’deyken apekte başlayan depolarizasyon, bazal bölgeye doğru yayılmaya başlamıştır. 125 ms’ye gelindiğinde hemen hemen tüm karıncık bölgesi depolarizasyona girmiştir; plato evresi yaklaşık 210 ms’ye kadar devam eder. 210 ms’den sonra, yine apeks bölgesinden başlayarak, dokularda repolarizasyon görülmeye başlar. Son olarak 245 ms’de hemen hemen karıncık dokusunun tamamı dinlenme potansiyeline geri dönmüştür. Bu benzetimde TMP’nin ilk uyarım noktasından tüm kalp boyunca yayılması yaklaşık 255 ms sürmüştür. Benzetim parametrelerimizi her yerde aynı aldığımızdan, APD hemen hemen her bölgede benzer çıkmıştır (190-196 ms arası). Buna bağlı olarak da şekil 18’deki AT ve RT haritaları benzer dağılımlar göstermektedir.



Şekil 17. 5 değişik zaman anında normal kalpte ektopik kalp atışı için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.



Şekil 19. Normal kalpte ektopik kalp atışı için TMR dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.



Şekil 19. Kısmi iskemik dokunun karıncıklardaki konumu. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.

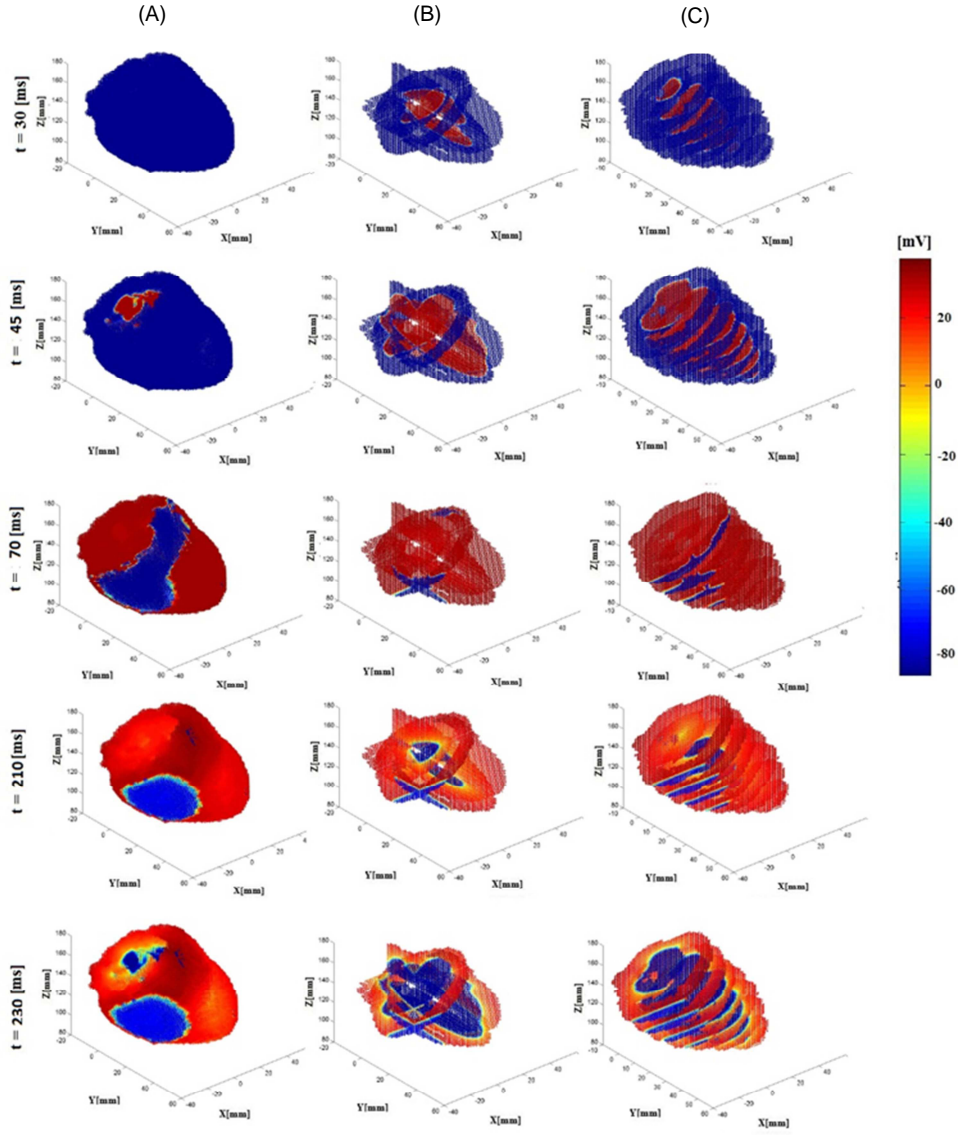
3.3.9 Kısmi İskemik Doku Varken, Normal Kalp Atımı Olduğu Durumda TMP Dağılımları

Bu ve bir sonraki bölümde kısmi iskemik doku benzetimini gerçekleştirebilmek için normal özelliklere sahip dokunun bir kısmışekil 19'da gösterildiği gibi iskemik bir bölge olarak tanımlanmıştır. Bu iskemik dokuyu modellemek için benzetimde kullanılacak Aliev-Panfilov model parametreleri, dinlenme potansiyeli, aksiyon potansiyeli genliği ve süresi deneysel çalışmalarla (Kleber vd., 1987; Rodriguez vd., 2006; Weiss ve Shine, 1982; Weiss vd., 1992) uyumlu olacak şekilde değiştirilmiştir. Bu deneysel çalışmalar, iskeminin ilk 12 dakikası içinde dinlenme potansiyel değerinin -85 mV olan normal değerinden -60 mV'a çıktığını, APD'nin normal değerinin yaklaşık % 50'sine düştüğünü ve AP genliğinin de 88 mV'a düştüğünü göstermiştir.

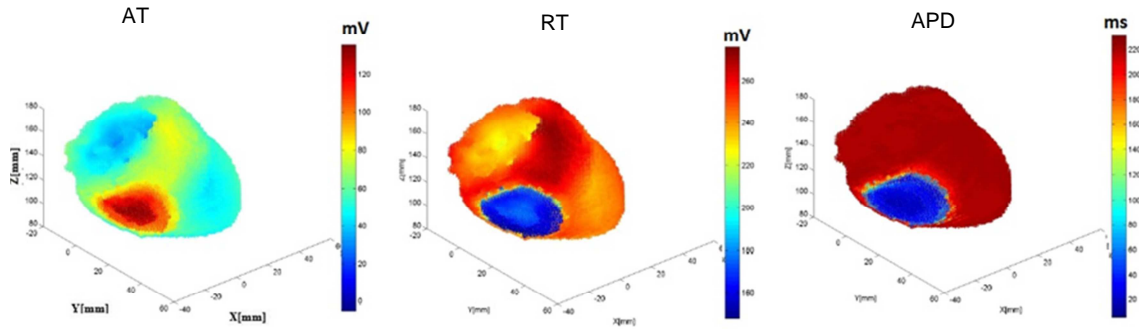
İskemik dokuyla ilk benzetim çalışmasında, kısmi iskemik doku tanımlanmış bir kalpte, bölüm 3.3.7'de anlatıldığı gibi normal bir kalp atımı uyarımları verilmiştir. Bu durumda elde edilen TMP dağılımları şekil 20'de gösterilmiştir. Bu TMP dağılımlarından elde edilen AT, RT ve APD dağılımları da şekil 21'de sunulmuştur.

Şekil 20'deki haritalardan gözlediğimiz en önemli sonuç iskemik bölgede iletim hızının normal dokuya göre daha yavaş olduğudur. 70 ms'deki haritalara bakıldığında, iskemik bölgeye depolarizasyon farklı yönlerden çoktan yaklaşmışken, iskemik bölgenin henüz depolarize olmadığı görülür. 210 ms'den itibaren iskemik bölge çoktan dinlenme potansiyel değerine inmişken, normal dokuların hala plato evresinde olduğu görülür.

Şekil 20'deki TMP dağılım ve yayılımları için yapılan gözlemler, şekil 21'deki haritalarla da desteklenmektedir. Bu haritalarda da iskemik bölgede AT değerlerinin yüksek olduğu, ancak RT değerlerinin buna bağlı yükselmek yerine iskemik APD'lerdeki düşüşten dolayı normal bölgedeki RT'lere göre daha düşük olduğu görülür. APD dağılımları beklendiği üzere iskemik bölgede çok büyük farklılık gösterir.



Şekil 20. 5 değişik zaman anında kısmi iskemik doku olan kalpte normal kalp atışı için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü



Şekil 21. Kısmi iskemik doku olan kalpte normal kalp atışı için TMP dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.

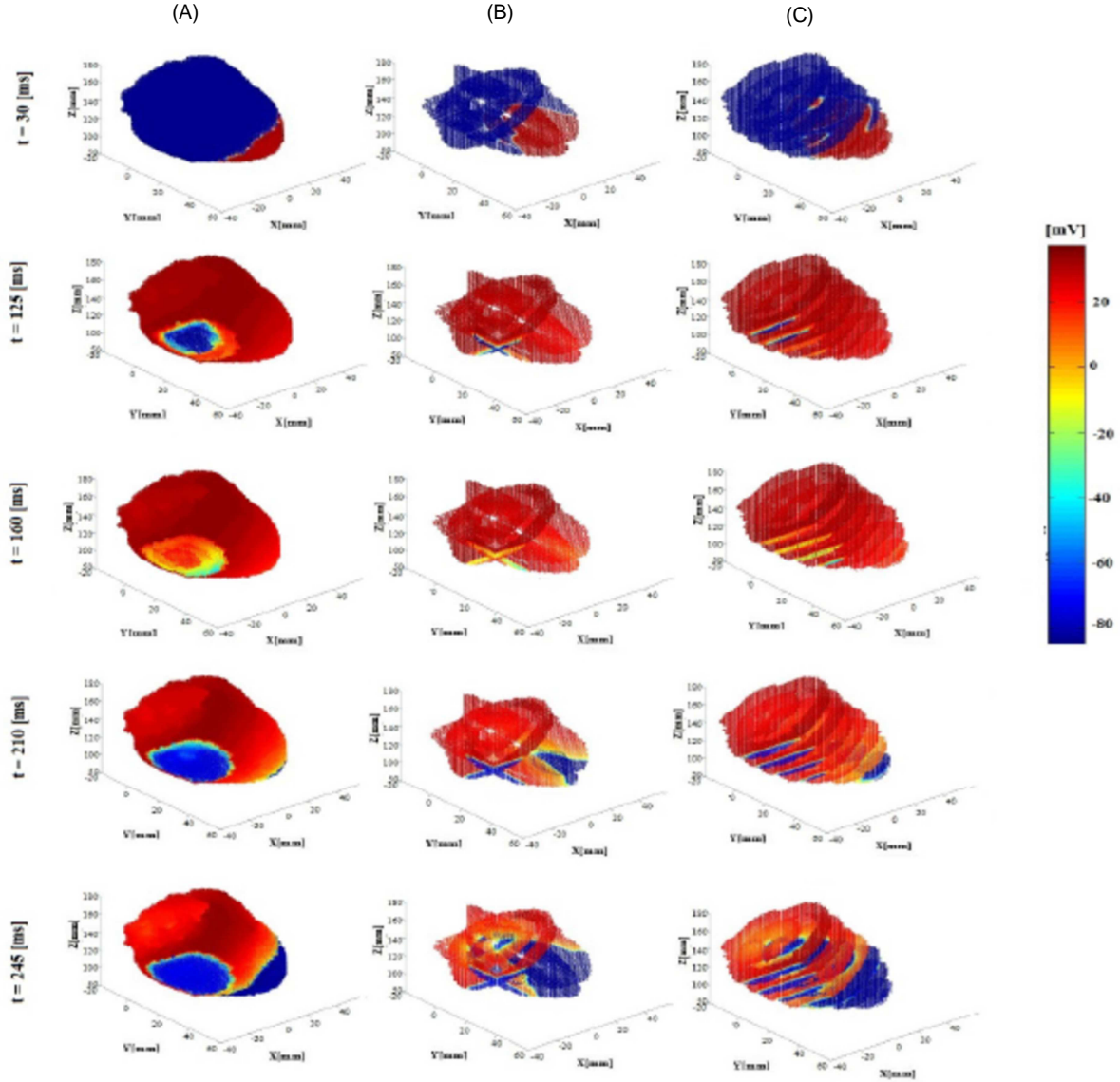
3.3.10 Kısmi İskemik Dokuda, Ektopik Kalp Atımı Olduğu Durumda TMP Dağılımları

Bu bölümde yine bir önceki bölümde olduğu gibi bir iskemik bölge tanımlanmış, ve bu bölgeye ait iletkenlik değerleri ve Aliev-Panfilov parameteleri deneysel AP'lerle uyumlu olacak şekilde değiştirilmiştir. Ancak bir önceki bölümden farklı olarak bu bölümde ilk uyarım ektopik atım olarak apex bölgesinden uygulanmıştır. Bu benzetim çalışmasında elde edilen TMP dağılımları şekil 22'de gösterilmiştir. Bu TMP dağılımlarından elde edilen AT, RT ve APD dağılımları da şekil 23'te sunulmuştur.

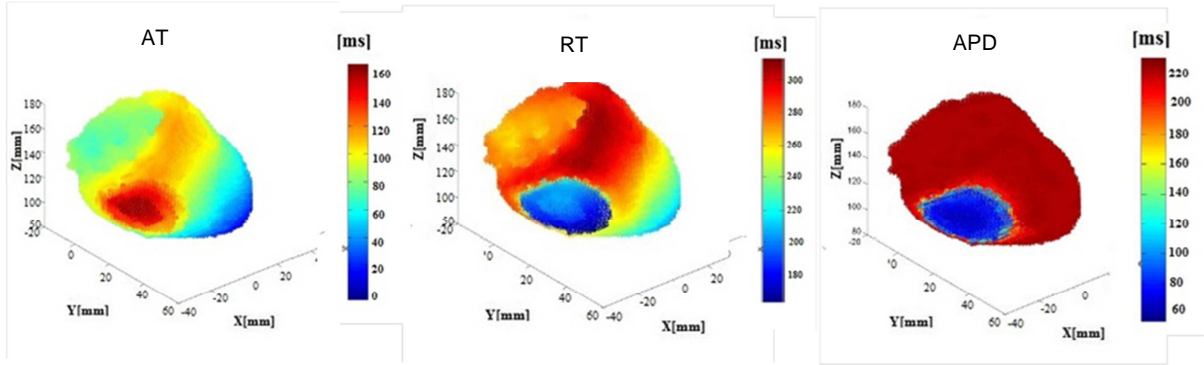
Şekil 22'deki haritalardan gözlediğimiz en önemli sonuç iskemik bölgede iletim hızının normal dokuya göre daha yavaş olduğudur. 125 ms'deki haritalara bakıldığında, bu yavaşlığın bir sonucu olarak normal doku olan kısımlarda çoktan depolarizasyon oluşmuşken iskemik bölgenin henüz depolarize olmadığı görülür. 160 ms'deki durum incelendiğinde, iskemik dokunun da artık depolarize olduğu görülür, ancak bu bölgede AP yapısı normal dokudan farklı olduğu için iskemik bölgede AP genliğindeki düşme kendini göstermiştir. Yine iskemik dokuda normal dokuya göre APD de yarıya indiği için, 210 ms'den itibaren iskemik bölge çoktan dinlenme potansiyel değerine inmişken, normal dokuların hala plato evresinde olduğu görülür. 245 ms'de artık apex bölgesinden itibaren normal dokuların da dinlenme potansiyeline döndüğü gözlenebilir.

Şekil 22'deki TMP dağılım ve yayılımları için yapılan gözlemler, şekil 23'teki haritalarla da desteklenmektedir. Bu haritalarda da iskemik bölgede AT değerlerinin yüksek olduğu, ancak

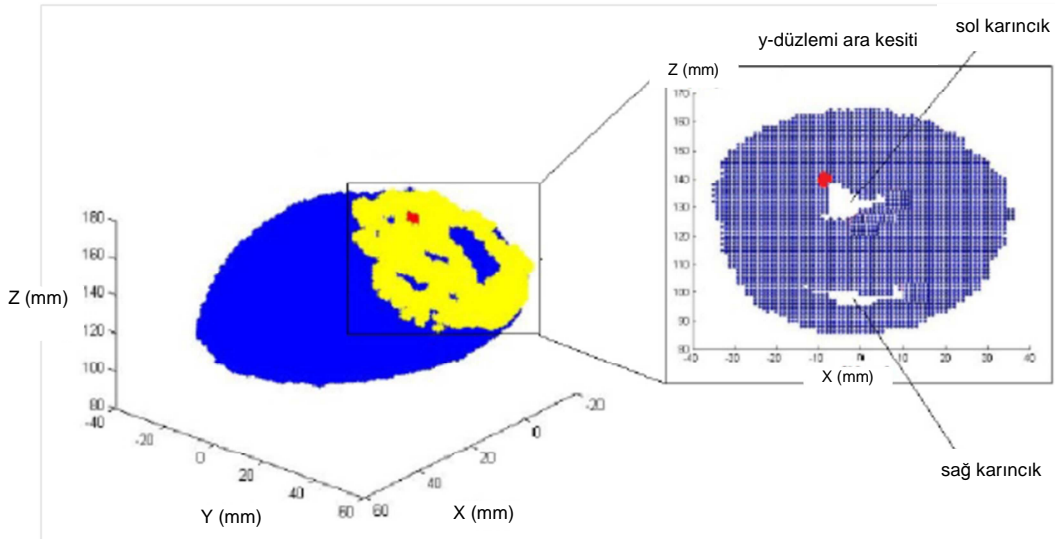
RT değerlerinin buna bağlı yükselmek yerine iskemik APD'lerdeki düşüşten dolayı normal bölgedeki RT'lere göre daha düşük olduğu görülür. APD dağılımları beklendiği üzere iskemik bölgede çok büyük farklılık gösterir; iskeminin en ilerlemiş kabul edildiği orta bölgesinde 90 ms'ye kadar düşmüştür; normal dokuya yakın bölgelerde ise 180 ms kadardır.



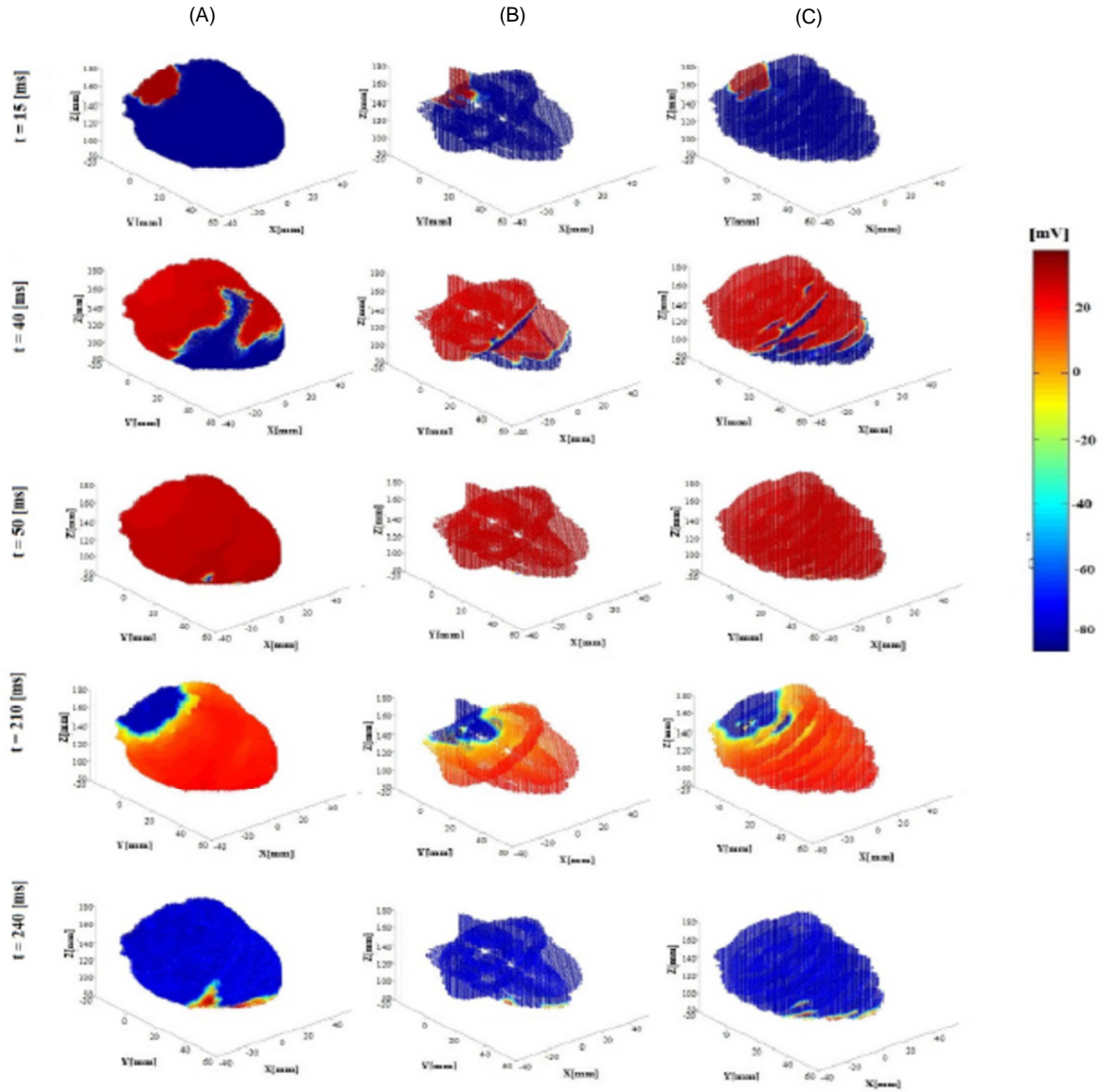
Şekil 22. 5 değişik zaman anında kısmi iskemik doku olan kalpte ektojik kalp atışı için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü



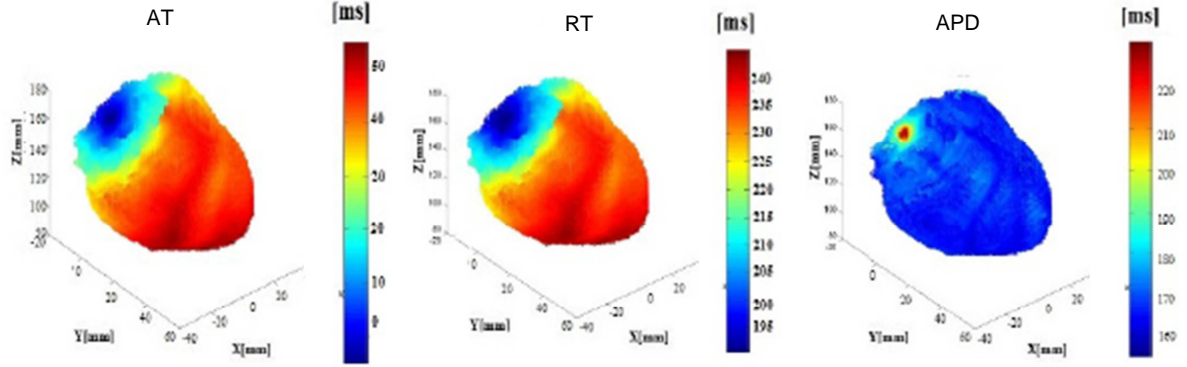
Şekil 23. Kısmi iskemik doku olan kalpte ektopik kalp atışı için TMR dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.



Şekil 24. WPW sendromu benzetim çalışmasında ilk uyarım noktasının konumu.



Şekil 25. 5 değişik zaman anında normal kalpte WPW sendromu için TMP dağılımı benzetimi. (A) 3B görünüm, (B) Üç kesit görünümü, (C) Çoklu x-yönü kesit görünümü.



Şekil 26. Normal kalpte WPW sendromu için TMP dağılımı benzetimlerinden elde edilen AT, RT ve APD dağılımları.

3.3.11 Normal Kalp Dokusunda, WPW Sendromu Olduğu Durumda TMP Dağılımları

Bu aritmi, normalde birbirlerinden elektriksel olarak izole olması gereken kulakçıklar ve karıncıklar arasında bir iletim hattı oluşmakta, ve kulakçıktan karıncığa ya da karıncıktan geri tekrar kulakçığa uyarım verilebilmektedir (Modre vd, 2006). Bu çalışmada, kulakçıktan gelen uyarının atriyo-ventriküler (AV) düğümünden başka bir yerden karıncığa geçmesi benzetimlenmiştir. İletinin karıncığa geçtiği nokta, şekil 24'te gösterildiği gibi sol karıncığın en sol duvarı (baz bölgesi) olarak alınmıştır. Bu şekilde erken uyarı bazal bölgeden verilmesinin yanı sıra, normal elektriksel iletim yollarından da karıncıkların uyarıldığı varsayılmış, bu durumu benzetime dahil edebilmek için erken uyarımdan 40 ms sonra da normal kalp atımı için tanımlanan uyarım noktalarından (üç nokta arasındaki gecikme de göz önüne alınarak) uyarım verilmiştir. Aliev-Panfilov model parametreleri ve doku iletkenlik değerleri normal doku ile aynıdır.

Şekil 25'te bu benzetim sonucunda elde edilen TMP dağılımları, şekil 26'da da bu TMP'lerden hesaplanan AT, RT ve APD dağılımları gösterilmiştir. Şekil 25 incelendiğinde, 15 ms'de erken uyarılan bölgeden itibaren depolarizasyon dalga önünün yayılmaya başladığı görülür. Normal uyarımın başlayacağı 40 ms'ye gelindiğinde ise, bu bölge hemen hemen tamamen depolarizasyona girmiştir, yeni bir uyarım kabul edemez haldedir. 50 ms'de her bölge depolarize olmuştur. Bu aralıkta dikkat çeken bir durum da, TMP yayılımının bazal bölgeden kalbin alt bölgelerine doğru düzenli bir örüntü göstermemesidir. Fiber yönelimlerindeki farklılaşma bunun açıklaması olabilir. 210 ms'ye gelindiğinde repolarizasyonun endokart bölgelerinden başladığı görülür. 240 ms'de hemen hemen tüm kalp repolarize olmuştur. Tüm yayılım yaklaşık 240 ms sürmüştür; bu da normal atım

benzetim çalışmasındakinden çok az yüksek bir süredir. Şekil 26'daki AT ve RT dağılımları da bu gözlemleri desteklemektedir. Yine APD değerlerinin fazla değişken olmaması nedeniyle AT ve RT dağılımları benzerlik gösterir.

3.3.12 Değişik Kalp İletim ve Ritim Bozukluklarında TMP Dağılımları - Değerlendirme

Bu çalışmada, kalpteki elektriksel aktivite normal iletim durumunda ve farklı iletim ve ritim bozuklukları durumunda Aliev-Panfilov modeli kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen TMP yayılım ve dağılımları, elektrofizyoloji bilgimizle ve literatürdeki benzer çalışmalarla (Stinstra vd., 2005; Swenson vd., 2009) uyumlu olarak bulunmuştur.

4.İLERİ EKG PROBLEMİ VE ÇÖZÜMÜ

Bu bölümde, ileri EKG çözüm yöntemleri anlatılacak ve çözümlerin değerlendirmesi ve analitik çözümlerle karşılaştırması yapılacaktır. Bu bölümde sunulan çalışmalar, Gizem Bedir'in yüksek lisans tezi kapsamında gerçekleştirilmiştir (2015). Bu çalışmalara, Gizem Bedir'in tezinde eş danışman olan Yard. Doç. Dr. B. Çetin katkıda bulunmuştur.

4.1 İleri EKG Probleminin Tanımı

İleri EKG problemi, kalpteki elektriksel kaynakların bir hacim iletkeninde oluşturduğu elektriksel alanın ve dolayısıyla potansiyel dağılımının hesaplanması olarak tanımlanabilir, ve diğer elektromanyetik alan hesaplamalarında olduğu gibi Maxwell denklemleri ile formüle edilir (Gulrajani, 1998; Plonsey, 1969):

$$\nabla \times E + \frac{\partial B}{\partial t} = 0 \quad (15)$$

$$\nabla \times H - \frac{\partial D}{\partial t} = J \quad (16)$$

Bu denklemlerde E elektrik alan yoğunluğunu, B manyetik indüksiyonu, H manyetik alan yoğunluğunu, D elektrik yer değiştirmeyi (displacement), J ise akım yoğunluğunu ifade eder.

Bu denklemler vücutta elektriksel kaynakların oluşturduğu potansiyel dağılımlarının bulunması için kullanıldığında yarı-statik varsayımının geçerli olduğu gösterilmiştir (Plonsey, 1969). Bu varsayıma göre gövde pasif ve rezistif bir hacim iletkeni olarak modellenmekte, kapasitif, indüktif etkilerle yayılmadaki gecikmelerden kaynaklanan faz farkları yok sayılmaktadır. Böylece zamana göre değişkenlik ifade eden terimler de yok sayılmakta ve statik Maxwell denklemleri kullanılmaktadır.

Akım yoğunluğu J de elektrik alan kaynaklı (σE) ve asıl elektriksel kaynakların oluşturduğu (J_i) akım yoğunluklarının toplanmasıyla elde edilir:

$$J = \sigma E + J_i \quad (17)$$

Burada σ iletkenlik tensörünü ifade eder. Bu denklemde her iki tarafın “divergence”ı alındığında ve akımın korunumu uygulandığında aşağıdaki ifade elde edilir:

$$\nabla \cdot J = \nabla \cdot (\sigma E + J_i) = 0 \quad (18)$$

Elektrik alan yoğunluğu da bir skalar potansiyel dağılımı cinsinden yazılabilmektedir:

$$E = -\nabla\phi \quad (19)$$

Bu ifade denklem (5)'te kullanıldığında kalpteki elektriksel kaynakları (akım yoğunluklarını) hacim iletkenindeki (vücuttaki) potansiyellere bağlayan Poisson denklemi elde edilir:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = \nabla \cdot J_i \quad (20)$$

Bu denklem, vücut içersinde kalpteki kaynakların oluşturduğu potansiyel dağılımının genel ifadesidir. Kaynakların bulunmadığı kalp ve vücut yüzeyleri arasında kalan hacimde bu denklem sadeleşerek Laplace denklemi halini alır:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0. \quad (21)$$

Miyokarddaki elektriksel aktiviteyi modellemek için kullanılan başlıca modellerden birisi “Bidomain” modelidir (Tung, 1978). Bu modelde hem hücre içi hem de hücre dışı bölgeler kesintisizmiş gibi varsayılır ve tüm hacmi kapladıkları varsayılır. Hücre içinin ve hücre dışının daha önceki bölümlerde de belirtildiği üzere sırasıyla σ_i ve σ_e olarak tanımlanan farklı iletkenlik tensörleri vardır. Hücre içinden dışına doğru tanımlı transmembran akım yoğunluğunun I_m olduğunu varsayarsak, hücre içinde ve hücre dışında aşağıdaki Poisson denklemleri yazılabilir:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) &= \beta I_m \\ \nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= -\beta I_m \end{aligned} \quad (22)$$

Burada ϕ_i ve ϕ_e sırasıyla hücre içi ve hücre dışı potansiyellerini temsil eder, β ise hücre zarı yüzey/hacim oranını verir. Bu iki denklem birlikte kullanıldığında, ve transmembran potansiyelin

$$\phi_m = \phi_i - \phi_e \quad (23)$$

Şeklinde yazılabildiği de düşünülürse, transmembran potansiyelleri dışardaki potansiyellere bağlayan aşağıdaki Poisson denkleminde edilir:

$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e) = -\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_m) \quad (24)$$

Bu denklem, transmembran potansiyeller cinsinden vücuttaki potansiyel dağılımını veren ve bu çalışmada da kullandığımız ana denklemimizdir. Ancak transmembran potansiyelleri sadece kalp içinde tanımlıdır ve kalp yüzeyi ile vücut yüzeyi arasında kalan hacimde kaynak bulunmaz. Bu bölgede de aşağıda verilen Laplace denklemi kullanılmaktadır:

$$\nabla \cdot (\sigma_o \nabla \phi_o) = 0. \quad (25)$$

Özetleyecek olursak, transmembran potansiyelleri cinsinden ileri problem aşağıdaki denklemlerle tanımlanmaktadır:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e) &= -\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_m), \quad \Omega_H \text{ içinde} \\ \nabla \cdot (\sigma_o \nabla \phi_o) &= 0, \quad \Omega_T \text{ içinde.} \end{aligned} \quad (26)$$

Kullanılan sınır koşulları da şu şekilde yazılabilir:

$$\phi_e = \phi_o, \quad \Gamma_H \text{ üzerinde} \quad (27)$$

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial n} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial n} = \sigma_o \frac{\partial \phi_o}{\partial n}, \quad \Gamma_H \text{ üzerinde} \quad (28)$$

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial n} = 0, \quad \Gamma_H \text{ üzerinde} \quad (29)$$

$$\sigma_o \frac{\partial \phi_o}{\partial n} = 0, \quad \Gamma_T \text{ üzerinde} \quad (30)$$

$$\phi_e = \phi_B, \quad \Gamma_T \text{ üzerinde} \quad (31)$$

Bu denklemlerden birim yüzey normal vektörünü, Ω_H ve Ω_T sırasıyla kalp hacmini ve kalple vücut yüzeyi arasında kalan hacmi, Γ_H ve Γ_T ise sırasıyla kalp ve vücut yüzeylerini ifade eder. σ_o ve ϕ_o da sırasıyla Ω_T içindeki iletkenlik değeri ve potansiyel değeridir. Vücut dışında kalan bölgenin iletkenliği 0 alınır. ϕ_B olarak tanımladığımız değer de vücut yüzeyindeki potansiyel dağılımıdır.

Ayrık elemanlara ayrılmış bir gövde için denklem (26)'nın (27)-(31)'deki sınır koşulları kullanılarak çözülmesi sonucunda transmembran potansiyelleri vücut yüzeyi potansiyellerine bağlayan doğrusal bir matris denklemi elde edilir:

$$\phi_B = A \phi_m \quad (32)$$

Benzer şekilde, transmembran potansiyellerini epikart potansiyellerine bağlamak istersek de

$$\phi_H = B\phi_m \quad (33)$$

şeklinde doğrusal bir ilişki yazılabilir.

Bu projede ileri problem çözümü için iki farklı yaklaşım denenmiştir. İlkinde TMP'ler vücut yüzeyi potansiyellerine direk olarak FEM kullanılarak bağlanmıştır ve ileri problem çözümünde doğrudan A matrisi elde edilmiştir. Bu yaklaşımda COMSOL çoklu fizik ortamı kullanılmıştır (COMSOL, 2015). İkinci yaklaşımda ise transmembran potansiyelleri vücut yüzeyi potansiyellerine iki aşamalı olarak bağlanmıştır. İlk aşamada TMP'ler epikart potansiyellerine FEM çözümüyle bağlanmış ve bu çözümün sonucunda B matrisi elde edilmiştir. İkinci aşamada da denklem (25) BEM kullanılarak çözülmüş, bu çözümün sonunda epikart potansiyellerini vücut yüzeyi potansiyellerine bağladığımız yine doğrusal olan bir matris denklemi elde edilmiştir:

$$\phi_B = D\phi_H \quad (34)$$

(33)'deki ilişki (34)'de kullanıldığında A matrisinin DB çarpımı olarak yazılabildiği görülür. Bu ikinci yaklaşımda FEM çözümü için SCIRun hesaplama ortamı kullanılmıştır (SCI Institute, 2015). BEM çözümü için de grubumuzca geliştirilen BEM kodları kullanılmıştır.

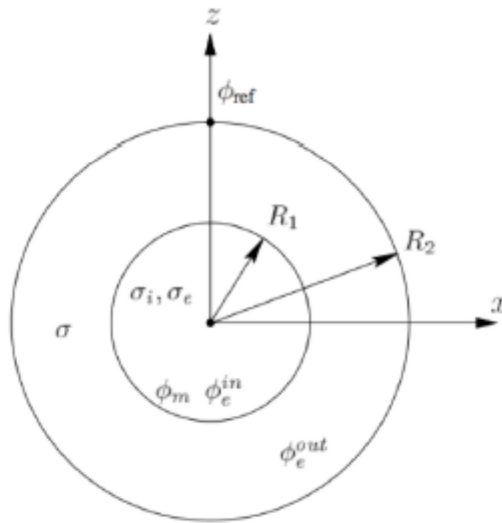
Her iki durumda da FEM çözümü gerektiren yerlerde (A ve B matrislerinin hesaplanmasında), (Farina, 2008)'te önerilen yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemle göre kalpteki düğümlerden bir tanesine 1V TMP değeri, diğer tüm düğümlere de 0 TMP değerleri atanır. Elde edilen VYP dağılımı, 1V verilen düğüm numarasıyla aynı numaralı A matrisinin sütununa eşit kabul edilir. Örneğin, kalpteki 1. düğümdeki TMP değeri 1V, diğer tüm düğümlerdeki TMP değerleri 0 ise, elde edilen ϕ_T vektörü A matrisinin 1. sütununa; kalpteki 2. düğümdeki TMP değeri 1V, diğer tüm düğümlerdeki TMP değerleri 0 ise, elde edilen ϕ_T vektörü A matrisinin 2. sütununa eşit olmaktadır. Bu yöntem sırasıyla tüm kalp düğümleri için tekrar edildiğinde A matrisinin tüm sütunları elde edilmiş olacaktır. B matrisi de benzer şekilde, ancak bu kez hesaplanan ϕ_H vektörü kullanılarak oluşturulur.

FEM'in doğru bir sonuç vermesi için çok sayıda ağ elemanı kullanılması gerekmektedir. Ancak (32) ve (33)'de verilen doğrusal matris ilişkilerinde ϕ_m vektörü her ağ elemanı düğümünde tanımlı olmak zorunda değildir; bu daha sonra ters problem çözümünde

bilinmeyen sayısının da çok artmasına neden olur. Bu sebeple, 1V ve 0V verilen düğüm sayıları FEM çözümünde kullanılan toplam düğüm sayısından daha az tutulmaktadır. Ancak bu da (19) numaralı denklemin sağ tarafındaki gradyan hesabında hatalara yol açmaktadır. Bu hataları azaltmak için, iki aşamalı bir algoritma uygulanmıştır (Farina, 2008). Birinci aşamada, 1V ve 0V değerlerini (32) ve (33) numaralı denklemlerdeki kaynak olarak tanımlanan noktaların sayısı ile sınırlanmıştır. Arkasından bu potansiyeller daha çok düğümlü bir ağ yapısına interpolasyon yaparak aktarılmıştır.

4.2 İleri Problemin COMSOL Çoklu Fizik Ortamında Çözülmesi

Bu kısımda COMSOL çoklu fizik ortamının farklı yoğunluklarda ağ yapılarını kolaylıkla oluşturabilme özelliğini de kullanarak küresel geometrilerde analitik ve sayısal çözümler karşılaştırılmıştır. Bunun için öncelikle biri kalbi diğeri de gövdeyi temsil eden iki kürede (şekil 27) analitik olarak merkezdeki bir dipolün oluşturduğu TMP dağılımları hesaplanmış, ardından bu dağılımlar kullanılarak denklem (26) yine analitik olarak çözülmüştür. Bu şekilde çözüm (Cheng, 2001)'de önerilmiştir ancak TMP cinsinden ileri problem doğrulaması için kullanılmamıştır. Bu proje kapsamında analitik çözüm yeniden elde edilmiş, ilgili katsayılar herhangi bir dipol yönü ve kuvveti için tekrar ve doğru bir şekilde hesaplanmıştır. Bu çalışmada bu analitik çözüm ilk defa TMP tabanlı çözümlere uygulanmış ve A matrisinin doğruluğu ve ağ yapılarıyla ilişkisi incelenmiştir. Küresel bir test geometrisi kullanıldığı için analitik problem de küresel koordinat sisteminde çözülmüştür. Buna göre koordinatlar (r, θ, ζ) olarak tanımlanır. Bu koordinatlardan r radyal yönü, θ çevresel açısı ($0 \leq \theta < 2\pi$), ζ ise azimut açısı ($0 \leq \zeta < \pi$) verir.



Şekil 27. Analitik çözüm ve ileri problem doğrulaması için kullanılan küresel geometri.

Bu küresel modelde çözülmesi gereken denklemler tekrar şöyle yazılabilir:

$$\nabla \cdot \left((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e^{in} \right) = -\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_m) \quad 0 < r \leq R_1 \quad (35)$$

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi_e^{out}) = 0 \quad R_1 < r \leq R_2 \quad (36)$$

Kullanılan sınır koşulları da şekil 27'deki geometri için şu şekilde yazılabilir:

$$\phi_e^{in} = \phi_e^{out} \quad r = R_1 \quad (37)$$

$$(\sigma_i + \sigma_e) \frac{\partial \phi_e^{in}}{\partial r} = \sigma \frac{\partial \phi_e^{out}}{\partial r} \quad r = R_1 \quad (38)$$

$$\frac{\partial \phi_e^{out}}{\partial r} = 0 \quad r = R_2 \quad (39)$$

$$\phi_e^{out} = 0, \quad r = R_2, \quad \zeta = 0, \quad \theta = 0 \text{ noktasında} \quad (40)$$

Bu denklemlerde küresel koordinat sistemi kullanılmıştır. Yüzey normali r yönündeki birim vektörüne eşittir.

Merkeze yerleştirilen $p = (p_x, p_y, p_z)$ dipolüne bağlı olarak ϕ_m çözümü (Cheng, 2001)'de şöyle verilmiştir:

$$\phi_m(r, \theta, \zeta) = \frac{(R_1^3 + 2r^3)}{(R_1^3 r^2)} (p_x \cos\theta \sin\zeta + p_y \sin\theta \sin\zeta + p_z \cos\zeta) \quad (41)$$

Bu analitik ϕ_m ifadesi daha sonra analitik ϕ_e^{in} ve ϕ_e^{out} ifadelerinin elde edilmesi için kullanılmıştır. Bunun için ilk olarak kalp küresinin içinde geçerli olan denklem (35), bu hacim homojen ve izotropik varsayılarak aşağıdaki Laplace denklemi şeklinde tekrar yazılabilir:

$$\nabla^2 \left(\phi_e^{in} + \frac{\sigma_i}{(\sigma_i + \sigma_e)} \phi_m \right) = 0 \quad (42)$$

Bu Laplace denkleminin, ve (36)'daki denklemin çözümleri de sırasıyla

$$\begin{aligned} \phi_e^{in}(r, \theta, \zeta) = & (A_{11} \cos\theta + B_{11} \sin\theta) \left(C_{11} r + \frac{D_{11}}{r^2} \right) \sin\zeta + \left(C_1 r + \frac{D_1}{r^2} \right) \cos\zeta + \\ & C_0 + \frac{D_0}{r} - \frac{\sigma_i}{(\sigma_i + \sigma_e)} \phi_m(r, \theta, \zeta) \end{aligned} \quad (43)$$

ve

$$\phi_e^{in}(r, \theta, \zeta) = (E_{11} \cos\theta + F_{11} \sin\theta) \left(G_{11} r + \frac{H_{11}}{r^2} \right) \sin\zeta + \left(G_1 r + \frac{H_1}{r^2} \right) \cos\zeta + G_0 + \frac{H_0}{r} \quad (44)$$

olarak yazılabilir. Bu çözümleri hesaplayabilmek için (37)-(40)'daki sınır koşullarını sağlayacak uygun katsayıların bulunması gerekmektedir.

Kalp yüzeyinde potansiyelin devamlılığından:

$$G_0 + \frac{H_0}{R_1} = C_0 + \frac{D_0}{R_1} \quad (45)$$

$$E_{11} \left(G_{11} R_1 + \frac{H_{11}}{R_1^2} \right) = A_{11} \left(C_{11} R_1 + \frac{D_{11}}{R_1^2} \right) - \frac{3\sigma_i}{R_1^2(\sigma_i + \sigma_e)} p_x \quad (46)$$

$$F_{11} \left(G_{11} R_1 + \frac{H_{11}}{R_1^2} \right) = B_{11} \left(C_{11} R_1 + \frac{D_{11}}{R_1^2} \right) - \frac{3\sigma_i}{R_1^2(\sigma_i + \sigma_e)} p_y \quad (47)$$

$$G_1 R_1 + \frac{H_1}{R_1^2} = C_1 R_1 + \frac{D_1}{R_1^2} - \frac{3\sigma_i}{R_1^2(\sigma_i + \sigma_e)} p_z \quad (48)$$

ilişkileri elde edilir. Yine kalp yüzeyinde akım yoğunluklarının devamından da şu dört ilişki elde edilir:

$$\sigma \frac{H_0}{R_1} = (\sigma_i + \sigma_e) \frac{D_0}{R_1} \quad (49)$$

$$\sigma E_{11} \left(G_{11} - \frac{2H_{11}}{R_1^3} \right) = (\sigma_i + \sigma_e) A_{11} \left(C_{11} - \frac{2D_{11}}{R_1^3} \right) \quad (50)$$

$$\sigma F_{11} \left(G_{11} - \frac{2H_{11}}{R_1^3} \right) = (\sigma_i + \sigma_e) B_{11} \left(C_{11} - \frac{2D_{11}}{R_1^3} \right) \quad (51)$$

$$\sigma \left(G_1 - \frac{2H_1}{R_1^3} \right) = (\sigma_i + \sigma_e) \left(C_1 - \frac{2D_1}{R_1^3} \right) \quad (52)$$

Vücudun dış yüzeyindeki sıfır akım yoğunluğu sınır koşulu da aşağıdaki üç ilişkiyi türetmemize yarar:

$$\left(G_{11} - \frac{2H_{11}}{R_2^3} \right) = 0 \quad (53)$$

$$\left(G_1 - \frac{2H_1}{R_2^3} \right) = 0 \quad (54)$$

$$-\frac{2H_0}{R_2^2} = 0 \quad (55)$$

Son olarak, tanımladığımız referans potansiyelini kullanarak,

$$\phi_{ref} = G_1 R_2 + \frac{H_1}{R_2^2} + G_0 + \frac{H_0}{R_2^2} = 0 \quad (56)$$

elde edilir.

Bu denklemler, hala bilinmeyen sayısından azdır. Bu nedenle bir çözüm elde edebilmek için ek bilgilere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada merkezdeki dipolün, merkezde oluşturacağı sonsuz değerde çözümden kurtulmak için, dipol momentinin katsayılarla ilişkisi $p = (A_{11}D_{11}, B_{11}D_{11}, D_1)$ olarak alınır.

Bu çalışmada, dipol momenti $p = (1,2,1) A.m$, iletkenlik değerleri $\sigma_i = 2 S/m$, $\sigma_e = 2 S/m$, $\sigma = 2 S/m$, küre yarıçapları da $R_1 = 1 m$ ve $R_2 = 3 m$ alındığı durum için katsayılar şöyle hesaplanmıştır:

$$\begin{aligned} D_{11} &= 1, H_{11} = 1, D_1 = 1, \\ A_{11} &= 0.3333, H_0 = 0, D_0 = 0, \\ B_{11} &= 0.6667, D_{11} = 1, E_{11} = 0.3885, F_{11} = 0.7770, G_{11} = 0.0741, \\ C_0 &= -0.1295, D_1 = 0.3333, G_0 = -0.1295, G_1 = 0.0288, H_1 = 0.3885. \end{aligned}$$

COMSOL çoklu fizik ortamında denklem (26)'nın çözülmesi için iki adet "Electric Currents Module" kullanılmıştır. Birinci "Electric Currents Module" kullanılarak (26)'da kalp içinde tanımlı olan denklemde sağ taraftaki kaynak terimi için çözüm yapılmıştır. Kalpteki her noktada ϕ_m dağılımının kalp küresinde oluşturduğu akım yoğunluğu dağılımı (J) bu modüldeki hesaplamaların çıktılarından. Bu akım yoğunluğu dağılımı, ikinci "Electric Currents Module" içine kaynak olarak verilir (J_e). Bu kaynak tanımı ile bu kez tüm hacimde (hem iç hem de dış kürelerde) potansiyel çözümü yapılır. İkinci basamakta artık denklemin sağ tarafı birinci basamaktan gelen sol tarafın çözümü yapılmaktadır ve elde edilen potansiyel dağılımı tüm hacimdeki ϕ_e değerleridir (ϕ_e^{in} ve ϕ_e^{out}). Kalp küresinin yüzeyindeki sınır koşulları, FEM kullanılmasıyla sağlanmaktadır. Dış yüzeydeki sınır koşulu da bu yüzeyde "elektrik yalıtım" tanımlanarak (akım yoğunluğu dağılımının yüzey normali birleşeni sıfır alınarak) sağlanmaktadır.

İlk basamaktaki ϕ_m bu çalışmada iki farklı şekilde elde edilmiştir. İlkinde öncelikle iç kürenin merkezine COMSOL'da $p = (p_x, p_y, p_z)$ şeklinde bir dipol momenti tanımlanmıştır. Bu dipolün oluşturduğu akım yoğunluğu dağılımı, elektrik alan dağılımı ve bunların sonucu olarak da sayısal ϕ_m dağılımı COMSOL'da hesaplanmıştır. İkinci durumda amaç, TMP'leri yüzey potansiyellerine bağlayan A matrisini direk olarak elde etmektir. Bu nedenle, COMSOL'a dipolden kaynaklanan TMP değerlerini tanıtmak veya hesaplatmak yerine daha önce de anlatıldığı şekilde kaynak noktalarına denk gelen her düğümde sırasıyla (bir tanesi 1V, diğerleri 0V) tanımlaması yapılmış (Farina, 2008), birinci basamaktaki akım yoğunluğu (J) bu 1 ve 0'lardan oluşan potansiyel dağılımından hesaplanmıştır. Her ne kadar makroskopik bir yaklaşımla kaynak noktası sayısı makul seviyede olsa da, 1V'un dolaştırılması gereken çok nokta vardır ve bunların her biri için tekrar tekrar COMSOL'un çalıştırılması gerekmektedir. Bunu elle yapmamak için COMSOL'un MATLAB arayüzü kullanılmış ve MATLAB'da yazılan bir kod vasıtasıyla bu işlem otomatik olarak gerçekleştirilmiştir.

Analitik ve sayısal çözüm karşılaştırmaları iki başlık altında toplanabilir:

1. Transmembran potansiyelleri için analitik (ϕ_m^A) ve sayısal (ϕ_m^N) çözümlerin karşılaştırılması. Bu karşılaştırma için Tablo 6'da verildiği üzere üç değişik sıklıkta ağ yapısı kullanılmıştır. Analitik ve sayısal çözümlerin birbirleriyle nasıl bir ağ yapısında daha çok benzediği araştırılmıştır. Bu benzerlik karşılaştırmasında analitik ve sayısal çözümlerin arasındaki farkın mutlak değerinin, analitik çözümlerin mutlak değerine oranlandığı yüzdeyle ifade edilen hata metriği (RE) kullanılmıştır. Bu karşılaştırmada izlenen basamaklar şunlardır:
 - a. COMSOL'da merkezde bir dipol tanımlama,
 - b. Bu dipole karşılık gelen sayısal çözümleri (ϕ_m^N) tüm ağ yapısı için hesaplama,
 - c. Nicel karşılaştırmalar yapabilmek için kalpte belli noktalar belirleme (bu noktaların koordinatları Tablo 7'de verilmiştir),
 - d. Bu noktalarda NE metriğini hesaplama,
 - e. Farklı θ ve ζ açı kombinasyonları için iç kürede r yönünde analitik ve sayısal ϕ_m çözümlerini çizerek yakınsama (convergence) grafiklerini elde etme.

Tanımlanan dipol ve bu dipolün oluşturduğu ϕ_m^N dağılımı Şekil 28'de gösterilmiştir. Tablo 7'de belirtilen noktalarda her ağ yapısı için hesaplanan NE metriği değerleri de, tablo 8'de sunulmuştur. Bu tablo incelendiğinde, ağ yapısı iyileştikçe (yani eleman boyutları küçüldükçe) sayısal çözümün analitik çözüme daha fazla yaklaştığı görülür. En iyi sonuç, Ağ-3 ile alınmıştır. Burada dikkati çeken bir nokta da, kalbi temsil eden kürede daha küçük ağ elemanı yapıları kullanmak gerekirken, kalp ve vücut arasında kalan bölgede daha büyük boyutlu ağ elemanları kullanılabildiğidir. Şekil 29'da da sayısal çözümün analitik çözüme yakınsadığı Ağ-3 için farklı θ ve ζ açı kombinasyonları için iç kürede radyal yönde (r yönünde) analitik ve sayısal ϕ_m çözümlerini gösterilmiştir. Bu şekilde yuvarlaklar sayısal çözümü, sürekli çizgiler de analitik çözümü verir. Görüldüğü üzere farklı durumlarda analitik ve sayısal çözümler uyum içindedir.

Tablo 6. Analitik ve sayısal karşılaştırmalarda kullanılan değişik ağ yapıları.

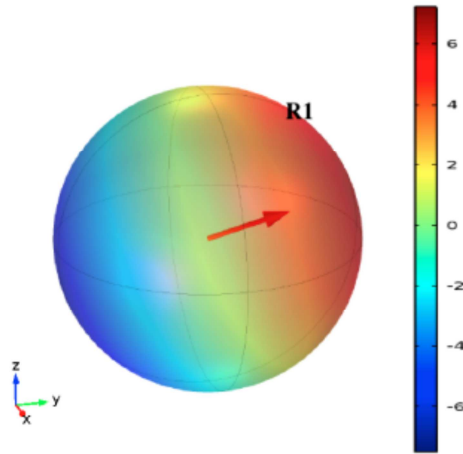
Ağ özellikleri	Ağ-1	Ağ-2	Ağ-3
Dış kürede maksimum eleman uzaklığı	0.4	0.4	0.2
İç kürede maksimum eleman uzaklığı	0.3	0.06	0.06
Eleman sayısı	14.2×10^4	43.6×10^4	62.9×10^4
"Degree of freedom"	192K	585K	847K

Tablo 7. NE metriğinin hesaplandığı noktaların koordinatları.

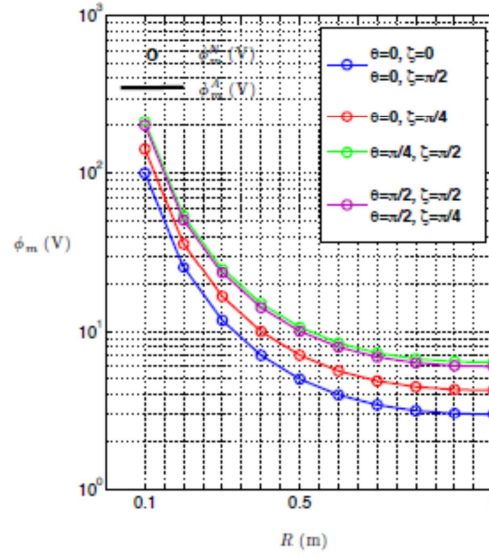
Noktalar	x	y	z
Nokta-1	0.5	0	0
Nokta-2	0	0.5	0
Nokta-3	-0.5	0	0
Nokta-4	0	-0.5	0

Tablo 8. Ağ yapısına bağlı olarak ϕ_m^N performans karşılaştırmaları.

Noktalar	ϕ_m^A V	Ağ-1		Ağ-2		Ağ-3	
		ϕ_m^N V	Error %	ϕ_m^N V	Error %	ϕ_m^N V	Error %
1	5	5.756	15.1	4.913	1.7	4.995	0.1
2	10	10.746	7.5	9.912	0.9	9.995	0.1
3	-5	-4.199	16.0	-5.087	1.7	-5.005	0.1
4	-10	-9.124	8.8	-10.086	0.9	-10.004	0.0



Şekil 28. $p = (1, 2, 1)$ $A \cdot m$ olarak tanımlanan merkezdeki bir dipolün içteki kürede oluşturduğu sayısal transmembran potansiyel (ϕ_m^N) dağılımları.



Şekil 29. Farklı θ ve ζ açısı kombinasyonları için analitik TMP dağılımı (ϕ_m^A - sürekli çizgi) ve Tablo 6'daki Ağ-3 için analitik (ϕ_m^A)'ye yakınsamış sayısal (ϕ_m^N) çözümleri (yuvarlaklar).

- 1V-0V yöntemiyle elde edilen ileri çözüm matrisinin ağ yapısına göre performans analizi. Bu karşılaştırma için kalp içinde, kartezyen koordinat sisteminde, her nokta birbirine eşit uzaklıkta olacak şekilde TMP kaynak noktası dağılımı oluşturuldu. Noktalar arası uzaklık dört değişik değerde alındı ve bunlara karşılık gelen ileri matrisler oluşturuldu. Kaynak noktaları arası uzaklıklar ve bu uzaklıklara karşılık gelen kalp içindeki kaynak sayıları tablo 9'da verilmiştir. Bu kaynak sayıları, denklem (32)'deki ϕ_m vektörünün uzunluğunu verir. Örneğin, kaynaklar arası uzaklık 0.4 iken, 87 nokta tanımlıdır, bu da ϕ_m vektörünün tek zaman anında 87x1 boyutunda olduğunu gösterir. Yine denklem (32)'deki vücut yüzeyi potansiyellerini temsil etmek üzere dış küre yüzeyinde 76 adet ölçüm noktası tanımlanmıştır. Özetleyecek olursak, her durum için dış küre yüzeyindeki ölçüm noktaları hep aynıdır, ancak kalp içinde dört değişik sıklıkla yerleştirilmiş kaynak dağılımları mevcuttur. Bu dört durum için denklem (32) yeniden yazıldığında şu ilişkiler ortaya çıkar:

$$[\phi_e^P]_{76 \times 1} = [A]_{76 \times 87} [\phi_m^A]_{87 \times 1} \quad (57)$$

$$[\phi_e^P]_{76 \times 1} = [A]_{76 \times 145} [\phi_m^A]_{145 \times 1} \quad (58)$$

$$[\phi_e^P]_{76 \times 1} = [A]_{76 \times 250} [\phi_m^A]_{250 \times 1} \quad (59)$$

$$[\phi_e^P]_{76 \times 1} = [A]_{76 \times 460} [\phi_m^A]_{460 \times 1} \quad (60)$$

Bu denklemlerde her durum için ölçüm sayısı hep aynıdır, ancak görüldüğü üzere kaynak sayıları, buna bağlı olarak da A matrislerinin sütun sayıları değişkenlik göstermektedir.

Bu çalışmada, COMSOL çoklu fizik ortamında bu dört durum için 1V-0V dolaştırma yöntemiyle önce A matrisleri elde edilmiş, ardından denklem (57)-(60) kullanılarak her bir kaynak dağılımına karşılık gelen ve ϕ_e^P olarak nitelendirilen dış yüzey potansiyel dağılımları elde edilmiş ve dört durum için bu sayısal dağılımlar analitik çözümlerle (ϕ_e^A) karşılaştırılmıştır. Her bir kaynak dağılımı için analitik ve sayısal çözümlerin yine RE metriği kullanılarak karşılaştırmaları tablo 10'da sunulmuştur. Bu karşılaştırmaya göre, kaynak nokta sayısı yetersizse, çözüm gerçekten uzak çıkmaktadır. Ancak yeterince kaynak noktası tanımlanmışsa, analitik çözüme yaklaşan bir sayısal çözüm bulmak mümkündür. Bu çalışmada en az hata 460 noktalı kaynak dağılımıyla elde edilmiştir. Bu kaynak sayısı arttırılırsa çözüm daha da iyileşecektir ancak bu hesaplama yapılan sık ağ yapısının daha küçük elemanlara ayrılması demektir ki, bu da hesaplama yoğunluğunu ve süresini arttıracaktır.

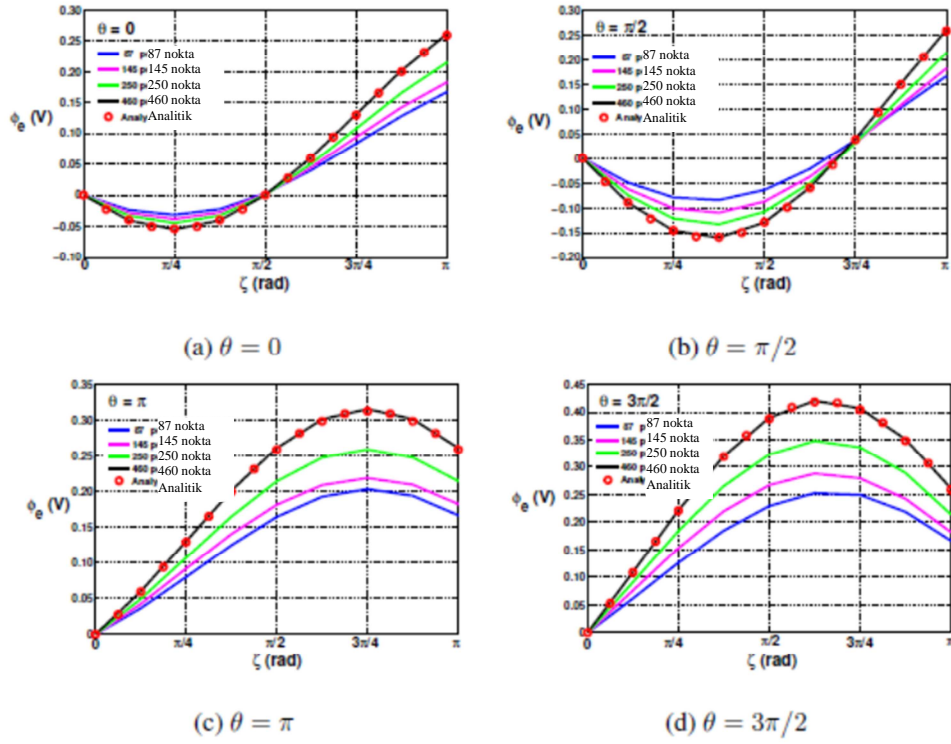
Farklı θ ve ζ açısı kombinasyonları için yüzeydeki potansiyellerin değişen ağ yapılarına göre analitik çözüme yaklaştığı ve ulaştığı şekil 30 ve şekil 31'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Farklı kaynak noktası uzaklıkları ve bunlara karşılık gelen kaynak noktası sayıları.

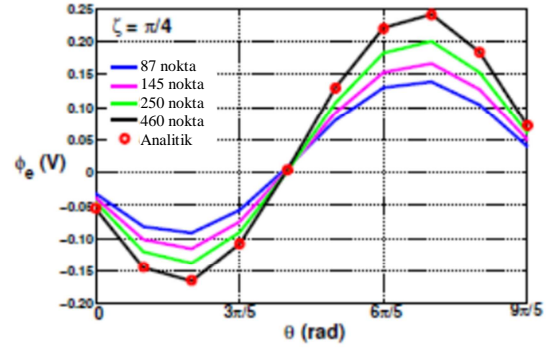
Kaynaklar arası uzaklık (mm)	Kaynak noktası sayısı
0.4	87
0.3	145
0.25	250
0.2	460

Tablo 10. Farklı kaynak dağılımları için analitik ve sayısal dış yüzey potansiyelleri arasındaki göreceli hata yüzde değerleri.

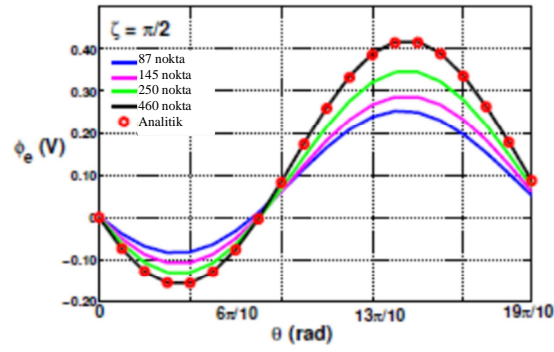
Kaynak noktası sayısı	Görelî hata yüzdesi
87	38
145	27
250	19
460	0.4



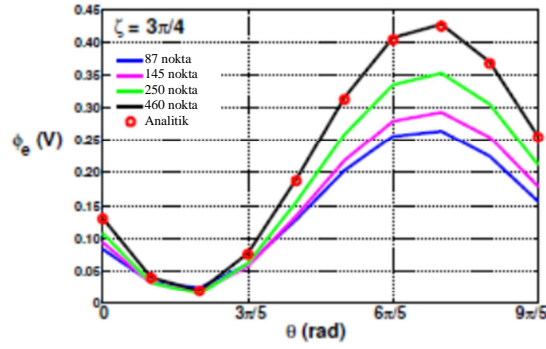
Şekil 30. Farklı θ ve ζ açı kombinasyonları için yüzeydeki sayısal potansiyellerin değişen ağ yapılarına göre analitik çözüme yakınsaması. Şekillerde x-ekseni ζ değişimidir.



(a) $\zeta = \pi/4$



(b) $\zeta = \pi/2$

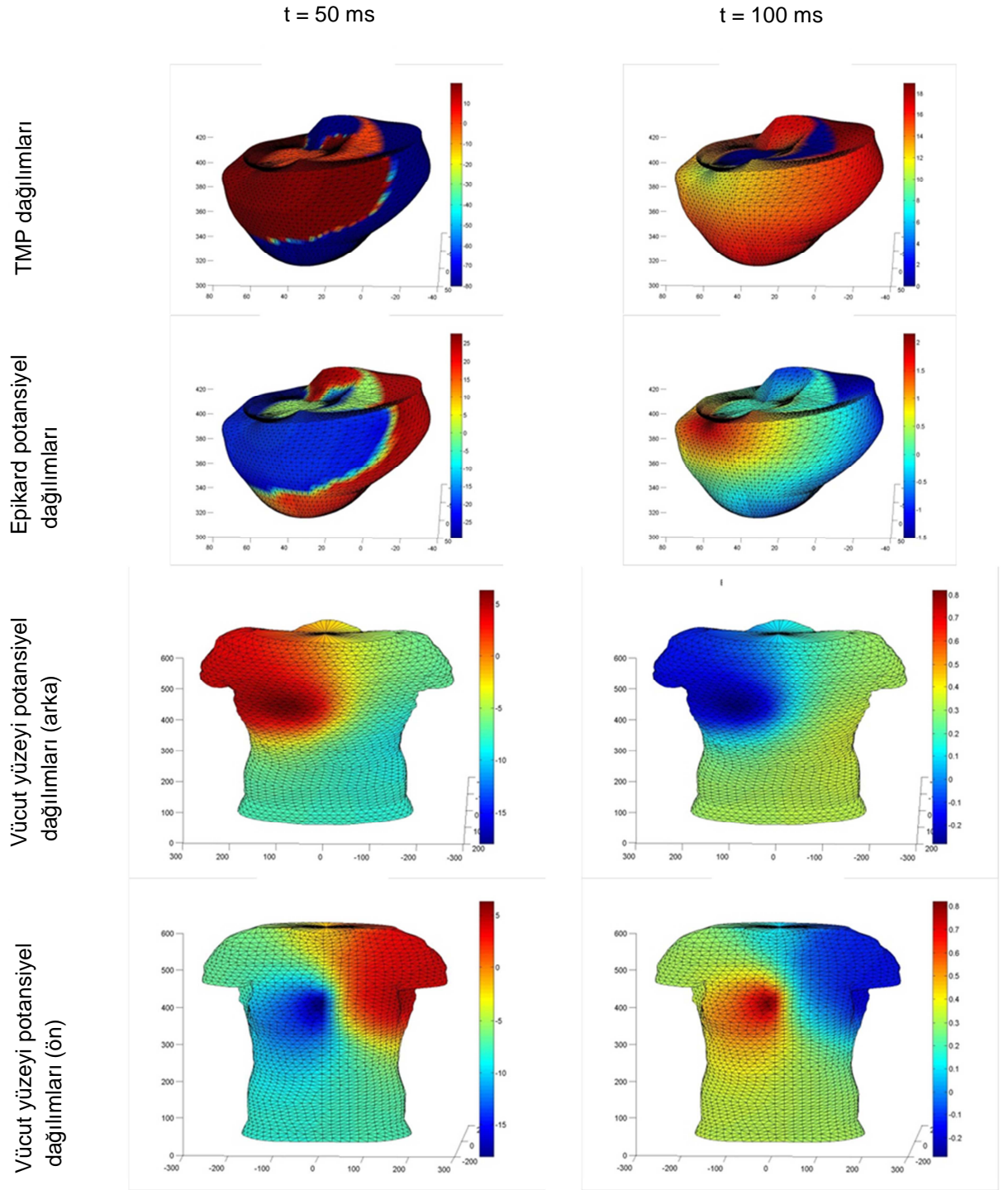


(c) $\zeta = 3\pi/4$

Şekil 31.Farklı θ ve ζ açı kombinasyonları için yüzeydeki sayısal potansiyellerin değişen ağ yapılarına göre analitik çözüme yakınsaması. Şekillerde x-ekseni θ değişimidir.

4.3 İleri Problemin SCIRun Programında Çözülmesi

COMSOL çoklu fizik ortamında küre gibi basit modellerle ve izotropik varsayımlarla yaptığımız çalışmalar problemin ileri yapısını ve özellikle ağ yapısı gerekliliklerini anlamamıza yardımcı olmuşsa da, her noktada değişken fiber yönelimlerini ve gerçek bir kalp geometrisini COMSOL'a tanıtmakta yaşadığımız zorluklar nedeniyle, ters EKG çözümlerimizde daha basit bir yaklaşımla SCIRun problem çözme ortamını kullanarak elde ettiğimiz ileri problem matrislerini kullandık. Bu yaklaşımda TMP'leri epikart potansiyellerine bağlamak için SCIRun'ın FEM modüllerinden faydalandık. Bu çözümün sonucunda, SCIRun ile denklem (33)'teki \mathbf{B} matrisini elde ettik. Grubumuzca geliştirilen BEM çözücüsüyle de epikart potansiyellerini VYP'lere bağlayan denklem (34)'teki \mathbf{D} matrisini elde ettik. Toplam ileri problem çözüm matrisi \mathbf{A} olarak da daha önce belirtildiği üzere \mathbf{DB} çarpımını kullandık. Benzetim sonucu elde ettiğimiz TMP'lere sırasıyla denklem (33) ve (34)'ü, elde ettiğimiz matrisleri kullanarak uyguladığımızda epikart ve VYP dağılımlarını elde ettik. Şekil 32'de, normal kalp dokusunda WPW sendromu durumunda oluşan TMP, epikart ve VYP dağılımları örnek olarak iki değişik zaman anında gösterilmiştir.



Şekil 32. Normal kalp dokusunda, WPW sendromu olduğu durumda potansiyel dağılımları.

4.4 İleri Problem Çözümünün Değerlendirmesi

İleri problemin çözümünde, COMSOL çoklu fizik ortamı kullanılarak çözümler elde edilmiştir. Bu yöntemin başlıca avantajı esnek olarak tanımlanabilen ağ yapılarıdır. Bu sayede farklı ağ yapılarıyla küresel bir modelde analitik ve sayısal çözüm karşılaştırmaları yapılabilmektedir. Ancak COMSOL'da her noktaya ayrı ayrı fiber yönelimi bilgisi bu projede tanımlanamamıştır. COMSOL yapısı itibarıyla bölgesel iletkenlik tensörüne izin vermektedir, noktasal tanımlamaya ise izin vermemektedir. Bu sorunu aşamadığımız için ikinci bir yöntem olarak SCIRun programı kullanılmış, TMP'ler burada yapılan FEM çözümüyle epikart potansiyellerine, ardından da bu epikart potansiyelleri gövdede yapılan BEM çözümüyle VYP'lere bağlanmıştır. Bu şekilde elde edilen epikart ve VYP dağılımlarına örnekler sunulmuştur. Hem COMSOL, hem de SCIRun'daki FEM çözümlerinde ileri problem matrisi bulunurken Farina'nın önerdiği (2008) 1V-0V yöntemi kullanılmıştır.

Bu iki yaklaşım karşılaştırıldığında, anizotropik kalp yapısının COMSOL'a aktarılabilmesi durumunda, buradaki ağ yapılarındaki esneklik nedeniyle, ileri problemin daha doğru bir şekilde çözülebileceğini düşünmekteyiz.

5. TERS EKG PROBLEMİ VE ÇÖZÜMÜ

Ters EKG problemi, daha önceki bölümlerde de belirttiğimiz üzere kötü konumlanmış bir problemdir. Bu sebeple en küçük gürültü bile sonuçlarda önemli değişimlere sebep olmaktadır. Bu projede, kötü konumlanmış geri EKG problemini çözmek için farklı düzenleme yöntemleri kullanılmıştır. Bu kısımda bu proje kapsamında kullanılan düzenleme algoritmaları anlatılacaktır. Bu yöntemler Tikhonov düzenlemesi, kırılmış toplam en küçük kareler (Truncated total least squares – TTLS) (Shou vd., 2008), Lanczos bidiagonalizasyonu tabanlı yinelemeli yöntemler olan en küçük kareler QR faktörizasyonu (Least squares QR – LSQR) yöntemi (Paige ve Saunders, 1982; Jiang vd., 2007), ve TTLS yönteminin yinelemeli bir çeşidi olan Lanczos-TTLS (Fierro vd., 1997), son olarak da Bayesian en büyük sonsal kestirim (Bayes-MAP) (Serinagaoglu vd., 2006) yöntemidir.

5.1 Problemin Tanımı

Ters EKG problemi, 3B-TMP dağılımları cinsinden formüle edildiğinde, vücut yüzeyi ölçümleri ile bu TMP dağılımları arasında doğrusal bir ilişki oluşmaktadır:

$$\mathbf{y}_k = \mathbf{A}\mathbf{x}_k + \mathbf{v}_k, \quad k = 1, \dots, T \quad (61)$$

Burada $N \times 1$ boyutlu \mathbf{x}_k vektörü, $M \times 1$ boyutlu \mathbf{y}_k vektörü ve $M \times 1$ boyutlu \mathbf{v}_k vektörü sırasıyla TMP'lerin (daha önce \emptyset_m olarak tanımlanmıştı), vücut yüzeyi potansiyellerinin (daha önce \emptyset_B olarak tanımlanmıştı) ve vücut yüzeyi ölçüm gürültüsünün k zaman anındaki değerlerini temsil eder. $M \times N$ boyutlu \mathbf{A} matrisi ise ileri EKG probleminin çözülmesi ile elde edilen transfer matrisini göstermektedir. N miyokartta TMP'lerin tanımlı olduğu düğüm sayısını (toplam kaynak noktası sayısı), M vücut yüzeyindeki ölçüm noktası sayısını ve T de toplam ölçüm zaman anını verir.

5.2 Matematiksel Bilgiler

Bu bölümde, düzenleme algoritmalarında ortak olarak kullanılan bazı matematiksel bilgiler paylaşılacaktır.

5.2.1 Tekil Değer Ayrışımı (SVD)

Tekil değerlere ayrıştırma (SVD) metodu (Hansen, 1998) kullanılarak $A \in R^{M \times N}$, $M \geq N$ için şu şekilde ifade edilebilir:

$$A = U \Sigma V^T = \sum_{i=1}^N u_i \sigma_i v_i^T \quad (62)$$

Burada $U = [u_1, \dots, u_N]$ ve $V = [v_1, \dots, v_N]$ birimdik (orthonormal) sütunları olan matrisler, Σ ise diyagonal elemanları büyükten küçüğe sıralanmış ($\sigma_1 \geq \dots \geq \sigma_N$) negatif olmayan tekil değerleri içeren, diğer elemanları ise sıfır olan bir matris olarak tanımlanmıştır.

5.2.2 Lanczos Bidiyagonalizasyonu

Bu yöntemde, bidiyagonalizasyon matrisi B_k ve birimdik matrisler U_{k+1} ve V_k , her yineleme anı k için aşağıdaki ilişkiyi sağlamaktadır:

$$U_{k+1} B_k = A V_k \quad (63)$$

Burada $B_k \in R^{(k+1) \times k}$, A matrisinin alt diyagonal formudur ve yineleme anı k için şu şekilde yazılabilir:

$$B_k = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \beta_2 & \alpha_2 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \beta_3 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \beta_k & \alpha_k \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \beta_{k+1} \end{bmatrix} \quad (64)$$

Birimdik matrisler U_{k+1} ve V_k ile, B_k 'in elemanları olan skaler α_i ve β_i değerleri, yinelemeli olarak (Paige ve Saunders, 1982; Jiang vd., 2007)'de detaylıca anlatıldığı üzere bulunabilir.

5.3 Kullanılan Düzenleştirme Algoritmaları

Literatür taramasında da özetlendiği üzere, ters EKG probleminin çözümünde kullanılabilecek pek çok düzenleştirme yöntemi mevcuttur. Bu bölümde, bahsi geçen düzenleştirme yöntemlerinden bu projede kullanılmış olanlar anlatılacaktır.

5.3.1 Tikhonov Düzenlileştirmesi

Kötü konumlanmış problemleri çözmek için en çok kullanılan düzenlileştirme yöntemlerinden biri Tikhonov düzenlileştirmesidir. Bu yöntemde sadece kestirilen TMP'lerin ölçülen vücut yüzeyi potansiyellerini oluşturup oluşturamayacağı yani veri uyumu değil, aynı zamanda ekstra bir ceza fonksiyonunun da küçük tutulması amaçlanır. Burada ekstra ceza fonksiyonu olarak enerji kısıtı kullanılmış ve aşağıda verilen denklem minimize edilmiştir (Tikhonov ve Arsenin,1977):

$$L(\lambda) = \|Ax - y\|_2^2 + \lambda \|x\|_2^2 \quad (65)$$

Bu denklemde λ düzenlileştirme katsayısıdır ve düzenlileştirme oranını belirlemektedir. $\|x\|_2$ ise öklit normunu göstermektedir.

5.3.2 En Küçük Kareler QR Faktörizasyonu (LSQR)

Bu yöntemde yinelemeli olarak A matrisine Lanczos bidiyagonalizasyon uygulanır. Buna göre daha önce de belirtildiği gibi şu şekilde bir ilişki elde edilir:

$$U_{k+1}B_k = AV_k \quad (66)$$

Başlangıç değerlerine göre aşağıdaki ilişkiler yazılabilir:

$$y = \beta_1 u_1 = \beta_1 U_{k+1} e_1 \quad (67)$$

Buradaki $e_1 = [1 \ 0 \ \dots \ 0]^T$ uzunluğu $(k + 1)$ olan birim vektördür. Yineleme basamağı k için çözümün aşağıdaki denklemi sağlaması beklenir:

$$x_{ls}^{(k)} = \operatorname{argmin}_{x^{(k)}} \|y - Ax^{(k)}\|_2^2 \quad (68)$$

Bu çözüm de şu şekilde yeniden yazılabilir:

$$x^{(k)} = V_k b^{(k)} \quad (69)$$

(66), (67) ve (69) denklemleri (68)'de kullanıldığında (68)'deki minimizasyon problemi aşağıdaki ifadeye dönüştürülerek $\mathbf{b}^{(k)}$ vektörü hesaplanabilir:

$$\hat{\mathbf{b}}^{(k)} = \underset{\mathbf{b}^{(k)}}{\operatorname{argmin}} \|\beta_1 \mathbf{e}_1 - \mathbf{B}_k \mathbf{b}^{(k)}\|_2^2 \quad (70)$$

Bu minimizasyon işlemi QR faktörizasyonu ile gerçekleştirilir, ve bunun sonucunda bulunan $\hat{\mathbf{b}}^{(k)}$ (69)'da kullanılarak çözüm elde edilir.

5.3.3 Kırılmış Toplam En Küçük Kareler (TTLS)

Bu yöntemde SVD sadece \mathbf{A} matrisine uygulanmaz, bunun veri vektörüyle genişletilmiş haline uygulanır:

$$[\mathbf{A} \quad \mathbf{y}] = \bar{\mathbf{U}} \bar{\boldsymbol{\Sigma}} \bar{\mathbf{V}} = \sum_{i=1}^{N+1} \bar{u}_i \bar{\sigma}_i \bar{v}_i^T \quad (71)$$

Kırılmış tekil değer ayrışımı (TSVD) (Cheng vd., 2003b; Jiang vd., 2007) yöntemine benzer bir şekilde bu yöntemde de küçük değerli tekil değerler yok sayılarak çözüm elde edilir. Bu ayrışmada $\bar{\mathbf{V}}$ matrisi aşağıdaki bölümlerle ifade edilebilir:

$$\bar{\mathbf{V}} = \begin{bmatrix} \bar{\mathbf{V}}_{11} & \bar{\mathbf{V}}_{12} \\ \bar{\mathbf{V}}_{21} & \bar{\mathbf{V}}_{22} \end{bmatrix} \quad (72)$$

$\bar{\mathbf{V}}_{11}$, $\bar{\mathbf{V}}_{12}$, $\bar{\mathbf{V}}_{21}$ ve $\bar{\mathbf{V}}_{22}$ sırasıyla şu boyutlardadır; $N \times k$, $N \times (N - k + 1)$, $1 \times k$ ve $1 \times (N - k + 1)$. Burada k , kırılma değeridir. TTLS çözümü de bu ayrışma göre şöyle yazılabilir:

$$\mathbf{x}_{tts} = -\bar{\mathbf{V}}_{12} \bar{\mathbf{V}}_{22}^T \|\bar{\mathbf{V}}_{22}\|_2^{-2} \quad (73)$$

5.3.4 Lanczos – Kırılmış Toplam En Küçük Kareler (LTTLS)

LSQR yöntemiyle benzer olarak, LTTLS yöntemi de yinelemelidir ve Lanczos bidiyagonalizasyonunu kullanır. Her yineleme için ayrı bir çözüm bulunur. Uygun bir yineleme sayısında, başarılı bir sonuç elde edilebilir.

Bu yöntemde, her yineleme basamağında yine bidiyagonalizasyon matrisi \mathbf{B}_k ve birimlik matrisler \mathbf{U}_{k+1} ve \mathbf{V}_k Lanczos bidiyagonalizasyonu kullanılarak hesaplanır. Ardından, aşağıdaki matrisin SVD'si bulunur:

$$[\mathbf{B}_k \quad \beta_1 \mathbf{e}_1] = \bar{\mathbf{U}}^{(k)} \bar{\boldsymbol{\Sigma}}^{(k)} (\bar{\mathbf{V}}^{(k)})^T \quad (74)$$

Bu ayrışmada $\bar{\bar{V}}$ matrisi aşağıdaki bölümlerle ifade edilebilir:

$$\bar{\bar{V}} = \begin{bmatrix} \bar{\bar{V}}_{11}^{(k)} & \bar{\bar{V}}_{12}^{(k)} \\ \bar{\bar{V}}_{21}^{(k)} & \bar{\bar{V}}_{22}^{(k)} \end{bmatrix} \quad (75)$$

$\bar{\bar{V}}_{11}^{(k)}$, $\bar{\bar{V}}_{12}^{(k)}$, $\bar{\bar{V}}_{21}^{(k)}$ ve $\bar{\bar{V}}_{22}^{(k)}$ sırasıyla şu boyutlardadır; $k \times k$, $k \times 1$, $1 \times k$ ve 1×1 . Burada k , yineleme katsayısıdır. LTTLs çözümü de bu ayrışma göre şöyle yazılabilir:

$$x_{lttl} = -V_k \frac{\bar{\bar{V}}_{12}^{(k)}}{\bar{\bar{V}}_{22}^{(k)}} \quad (76)$$

5.3.5 Bayesian En Büyük Sonsal Kestirim (Bayes-MAP)

Bayes felsefesine dayalı çözümlerde önsel olasılık yoğunluk fonksiyonundan yola çıkılarak bilinmeyenlerin sonsal olasılık dağılımları (pdf) bulunmaya çalışılır. Burada y , yani ölçümler verildiğinde, x 'in, yani bilinmeyenlerin sonsal pdf'i aşağıdaki denklemdeki gibi olur (Kay,1993):

$$p(x|y) = \frac{p(y|x)}{\int_x p(y|x)p(x)dx} \quad (77)$$

Bu denklemde X parametre uzayını belirtmektedir. Bayes-MAP kestiriminde x değerleri sonsal pdf'i maksimize edecek şekilde seçilir. Bu çözüm için sonucu kısıtlayacak önsel pdf'e ihtiyaç duyulur. Bu çalışmada x 'in normal (Gaussian) önsel dağılıma sahip olduğu varsayılmıştır. Buna göre ortalama değer \bar{x} 'i ve kovaryans matrisi C_x 'i bilmek önsel pdf'i (dolayısıyla da sonsal pdf'i) hesaplamak için yeterlidir. Ayrıca ölçüm gürültüsünün bağımsız ve özdeşçe dağılmış Gaussian olasılık dağılımına sahip olduğu varsayılmış ve bu gürültünün kovaryans matrisi R ile gösterilmiştir. Bu varsayımlar altında Bayes-MAP çözümü aşağıdaki gibidir (Kay, 1993):

$$x_{map} = (A^T R^{-1} A + C_x^{-1})^{-1} (A^T R^{-1} y + C_x^{-1} \bar{x}) \quad (78)$$

Bu çalışma kapsamında, önsel ortalama değeri ve kovaryans matrisi gerçek TMP'lerden elde edilmiştir.

5.4 Ters EKG Çözüm Karşılaştırmaları

Bu bölümde, öncelikle bölüm 3.3.6'da belirtilen her kalp elektriksel aktivitesi için (Tablo 11'de listelenmiştir), bölüm 4.3'te elde ettiğimiz A matrisini (ve denklem (32)'i) kullanarak gürültüsüz VYP'leri elde ettik. Gerçek bir ölçüm senaryosunu oluşturabilmek için bu VYP'lere 40 dB ve 20 dB SNR'da normal dağılımlı gürültü ekledik. Daha sonra bölüm 5.3'te verdiğimiz ters EKG algoritmalarını bu verilere uyguladık. Elde edilen sonuçların değerlendirmesini, grafiksel olarak kalpteki TMP haritalarıyla, sayısal olarak da CC karşılaştırmalarıyla bu kısımda sunduk.

Ters EKG algoritmalarını uygularken hep yöntemin en iyi nasıl performans vereceğini göz önünde bulundurduk, gereken parametreleri de buna göre seçtik. Bunun için düzenleme parametresi, yineleme katsayısı, kırpma değeri vb değerleri en yüksek CC değerini verecek şekilde ayarladık; Bayesian MAP yönteminde de önsel pdf'i verinin kendisinden oluşturduk. Literatürdeki benzer çalışmalarda alındığı gibi (Rahimi vd., 2014 ve 2015) bu bölümde 0-1 mV aralığında normalize edilmiş TMP değerleriyle çalıştık.

Tablo 12 ve tablo 13 sırasıyla 40 dB ve 20 dB gürültü oranlarında, her bir veri seti için her ters EKG yönteminin ortalama CC değerlerini göstermektedir. Bu değerlere baktığımızda, öncelikle 40 dB'den 20 dB'ye inildiğinde genel olarak CC değerlerinin düştüğü görülür. Bu beklenen bir sonuçtur; gürültü her zaman ters problem çözümlerimizi etkilemektedir. En yüksek CC değerleri istatistiksel bir yöntem olan Bayesian MAP ile elde edilmiştir.

TMP haritaları değişik zaman anlarında ve değişik şekillerde sunulmuştur.

Şekil 33-37'de tablo 11'deki her durum için, 40 dB gürültü benzetim çalışması sonuçları verilmiştir. 20 dB benzetim sonuçları da 40 dB sonuçlarıyla uyumlu sonuçlar vermiştir, o nedenle şekil 38'de sadece bir örneğini verilmiştir, diğer örnekler dahil edilmemiştir. Sağlıklı bir karşılaştırma yapmak için tüm haritalarda en düşük ve en yüksek potansiyel değerleri aynı tutulmuştur (0 - 1 mV arası). Kırmızı bölgeler depolarize olmuş, mavi bölgeler ise dinlenme potansiyelindeki bölgelerdir. Bu haritalar incelendiğinde, aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- En başarılı yöntemin Bayesian MAP yöntemi olduğu görülebilmektedir. Bu yöntem genel olarak hem ilk uyarım zamanlarında, hem plato evresinde, hem de dalga önünün kalp üzerinde yayıldığı ara durumlarda gerçeğine oldukça yakın haritalar vermiştir. İskemik durumlarda, iskemik bölge açık bir şekilde görülebilmektedir. Ancak,

bazı yerlerde (plato evresi gibi) potansiyel değerini gerçeğinden düşük bulduğu da olmuştur.

- Tikhonov düzenlileştirmesi her durumda en başarısız yöntemdir. Uyarım noktalarını bulmakta ya da dalga önünü takip etmekte kullanılamamıştır.
- TTLS, LTTLS ve LSQR yöntemleri genel olarak ektopik atımda, WPW sendromunda ve normal atımda ilk uyarım noktasını bulmakta başarılıdır. Ancak bu yöntemlerle kalbin her yerinde aynı potansiyel değeri varken (örneğin, plato evresi, her bölgede en yüksek pozitif potansiyel değeri varken) bulunan potansiyel dağılım değeri gerçek değerden oldukça fazla düşüktür.

Özellikle TTLS, LTTLS ve LSQR'ın detaylı incelemesini yapabilmek için haritalar bir kez de her biri kendi alt ve üst değerlerine göre renk barı oluşturularak elde edilmiştir (şekil 39-43). Bu durumda önceki gözlemlerimize ek olarak şu gözlemler de yapılmıştır:

- TTLS, LTTLS ve LSQR her ne kadar potansiyel değerlerini olduğundan düşük bulsa da genel olarak depolarizasyon dalga önünü gerçeğiyle uyumlu bir şekilde bulabilmiştir.
- Bu yöntemlerle de, Bayesian MAP'teki kadar açık olmasa da, iskemik bölgelerin görünür olduğu gözlenmiştir.
- Tikhonov düzenlileştirmesi bu durumda da başarılı bir performans sergileyememiştir.

5.5 Ters EKG Çözüm Yöntemlerinin Tartışması

Bu bölümde beş değişik ters EKG yöntemi, beş değişik kalp elektriksel aktivitesi surumunda, iki değişik gürültü senaryosunda uygulanmıştır. Tüm yöntemler en iyi sonuç verecek şekilde ayarlanmıştır. Uygulanan yöntemlerden Bayesian MAP yönteminin her durumda en iyi performans verdiği görülmüştür. TTLS, LTTLS ve LSQR uyarım noktalarını ve dalga önünü bulabilmekle birlikte gerçek TMP değerlerini bulmakta, özellikle plato evresinde, oldukça başarısız olmuştur. Tikhonov düzenlileştirmesi bu çalışmada performansı en başarısız yöntem olarak bulunmuştur.

Tablo 11. Bu bölümde kullanılan ve sonraki sonuçlarda Data set 1 – 5 olarak adlandırılan verilerin karşılıkları olan kalp elektriksel aktivite özellikleri.

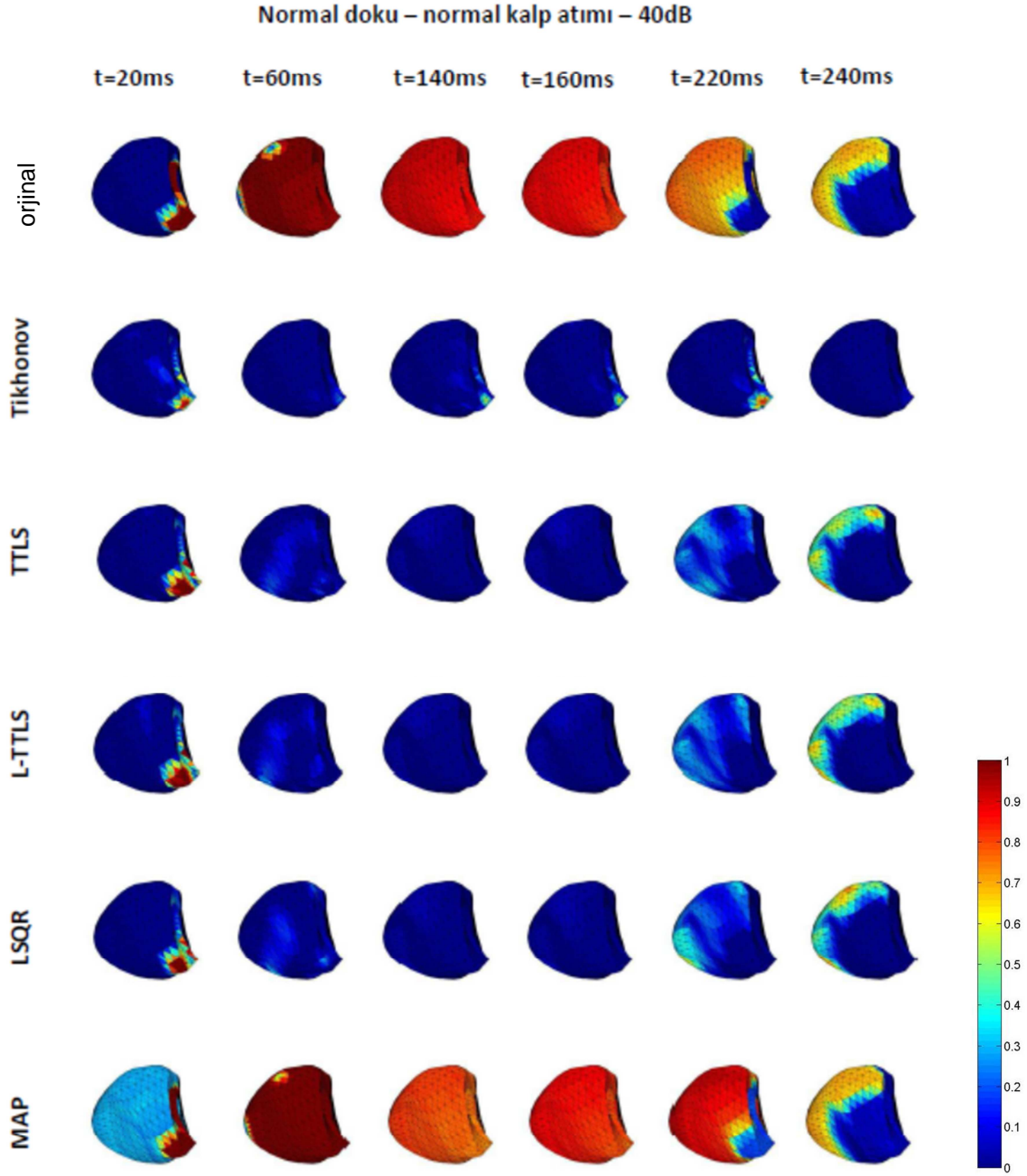
Veri adı	Kalbin elektriksel aktivitesi
Data set 1	Normal doku, normal atım
Data set 2	Normal doku, ektopik atım
Data set 3	Kısmi iskemik doku, normal atım
Data set 4	Kısmi iskemik doku, ektopik atım
Data set 5	Normal doku, WPW sendromu

Tablo 12. 40 dB benzetim çalışması için çözümlerden hesaplanan ortalama CC değerleri.

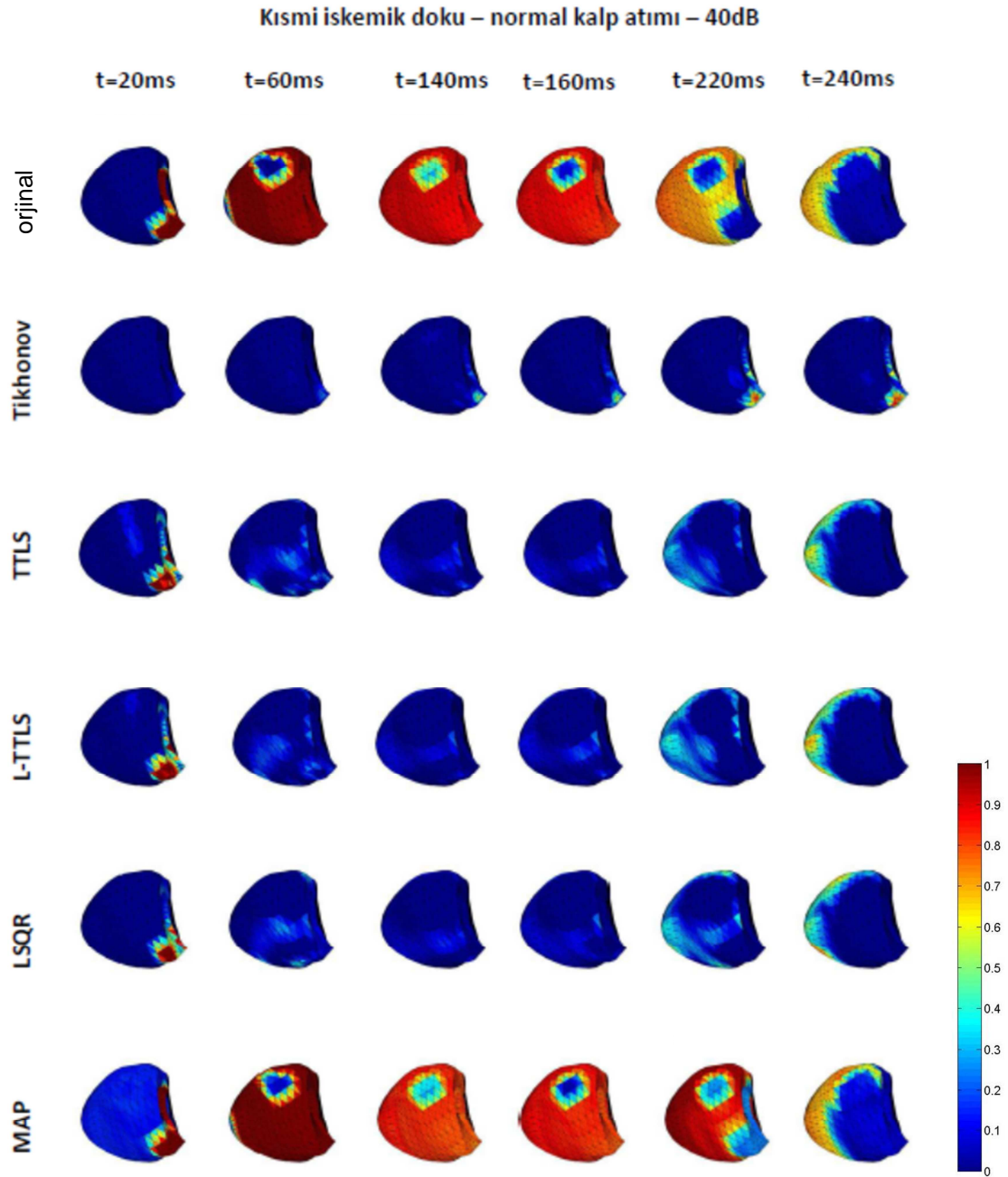
	Tikhonov	TTLS	LTTLs	LSQR	Bayes-MAP
Data set 1	0.4921±0.0633	0.4693±0.0644	0.4833±0.0651	0.4585±0.0663	0.8990±0.1220
Data set 2	0.5496±0.06362	0.5268±0.0664	0.5409±0.0654	0.5143±0.0670	0.9077±0.1082
Data set 3	0.5289±0.0695	0.4572±0.0689	0.4974±0.0658	0.4439±0.0700	0.9173±0.1494
Data set 4	0.5462±0.0610	0.4951±0.0664	0.5222±0.0613	0.4865±0.0642	0.9438±0.0784
Data set 5	0.5615±0.0544	0.5378±0.0484	0.5534±0.0515	0.5250±0.0482	0.9399±0.0534

Tablo 13. 20 dB benzetim çalışması için çözümlerden hesaplanan ortalama CC değerleri.

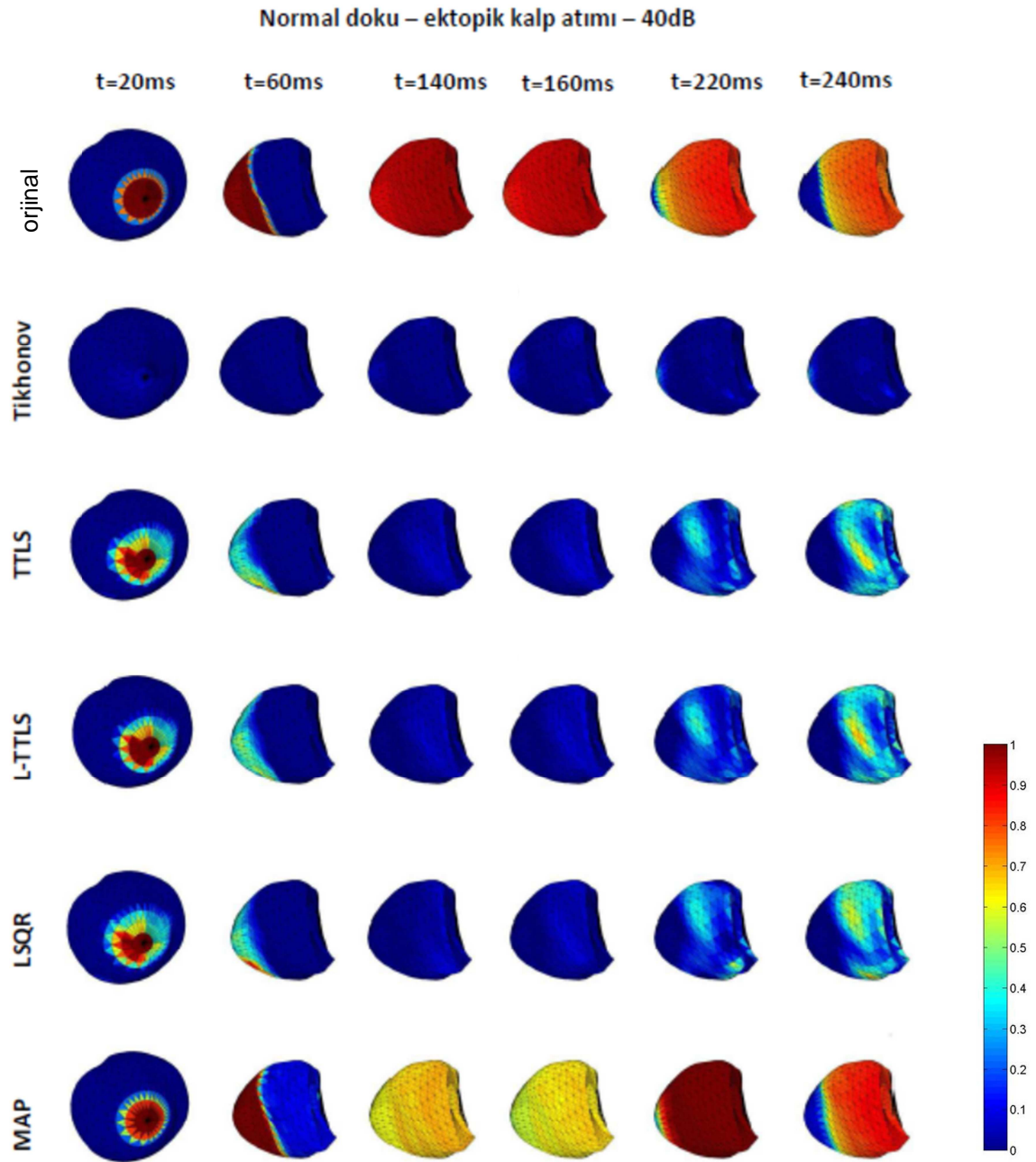
	Tikhonov	TTLS	LTTLs	LSQR	Bayes-MAP
Data set 1	0.4578±0.0649	0.4290±0.0587	0.4428±0.0616	0.4327±0.0580	0.8255±0.2402
Data set 2	0.5137±0.0689	0.4485±0.0862	0.4690±0.0827	0.4556±0.0810	0.8352±0.2110
Data set 3	0.4461±0.0709	0.3386±0.0827	0.3739±0.0810	0.3426±0.0777	0.8798±0.2074
Data set 4	0.4943±0.0664	0.4133±0.0926	0.4413±0.0854	0.4206±0.0822	0.9005±0.1514
Data set 5	0.5254±0.0496	0.4613±0.0533	0.4905±0.0473	0.4700±0.0490	0.8366±0.1737



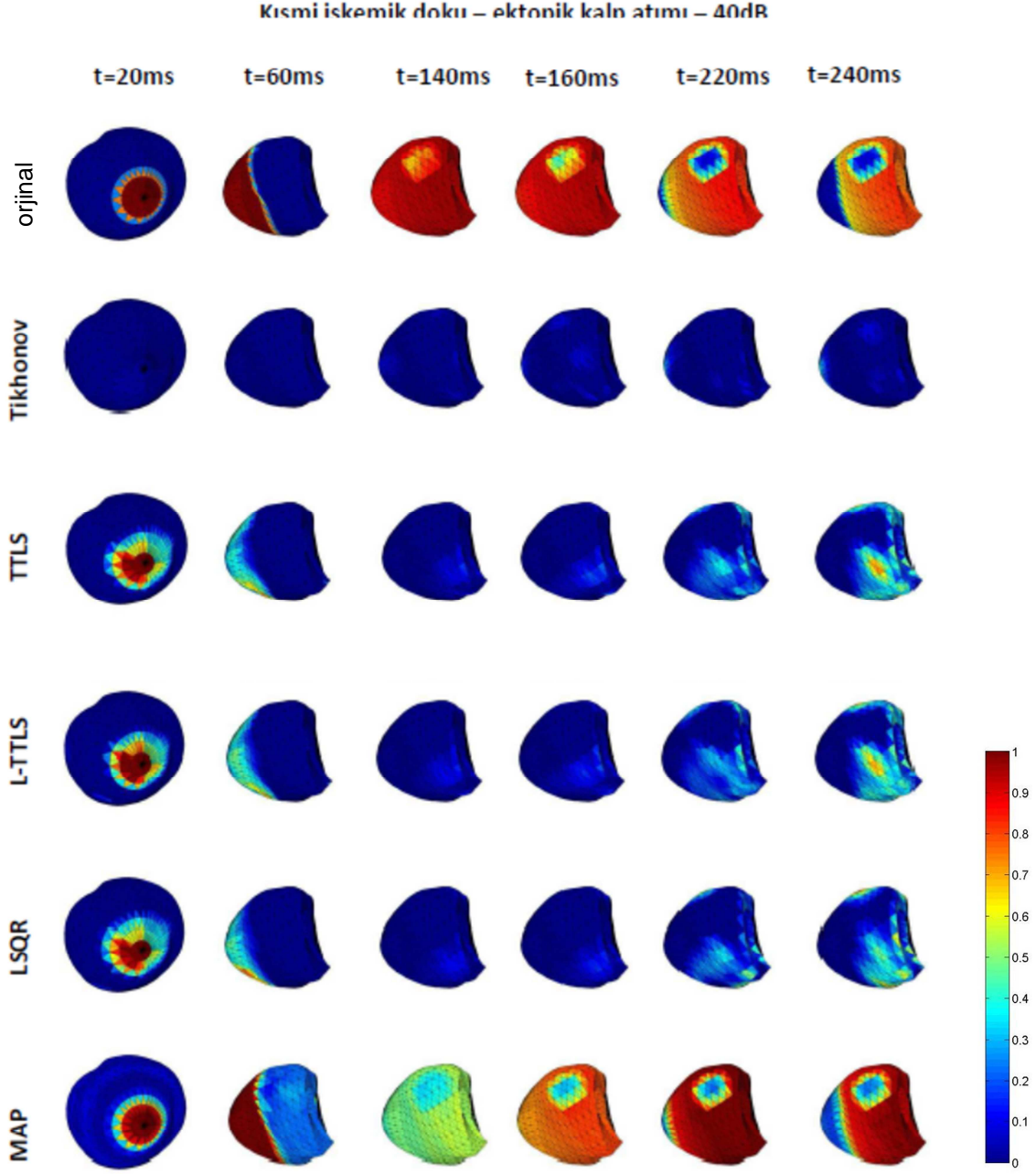
Şekil 33. Normal dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).



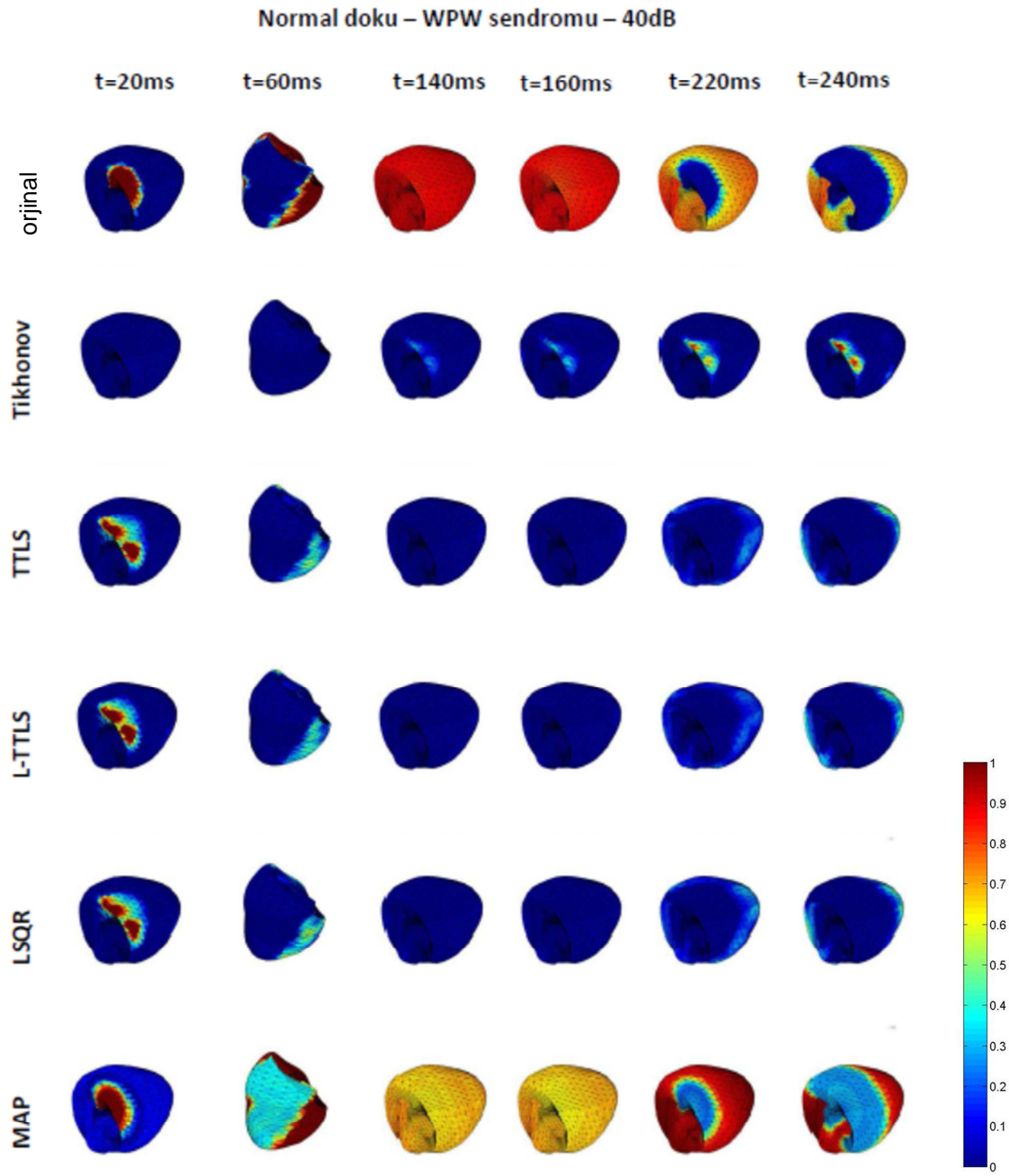
Şekil 34. Kısmi iskemik dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).



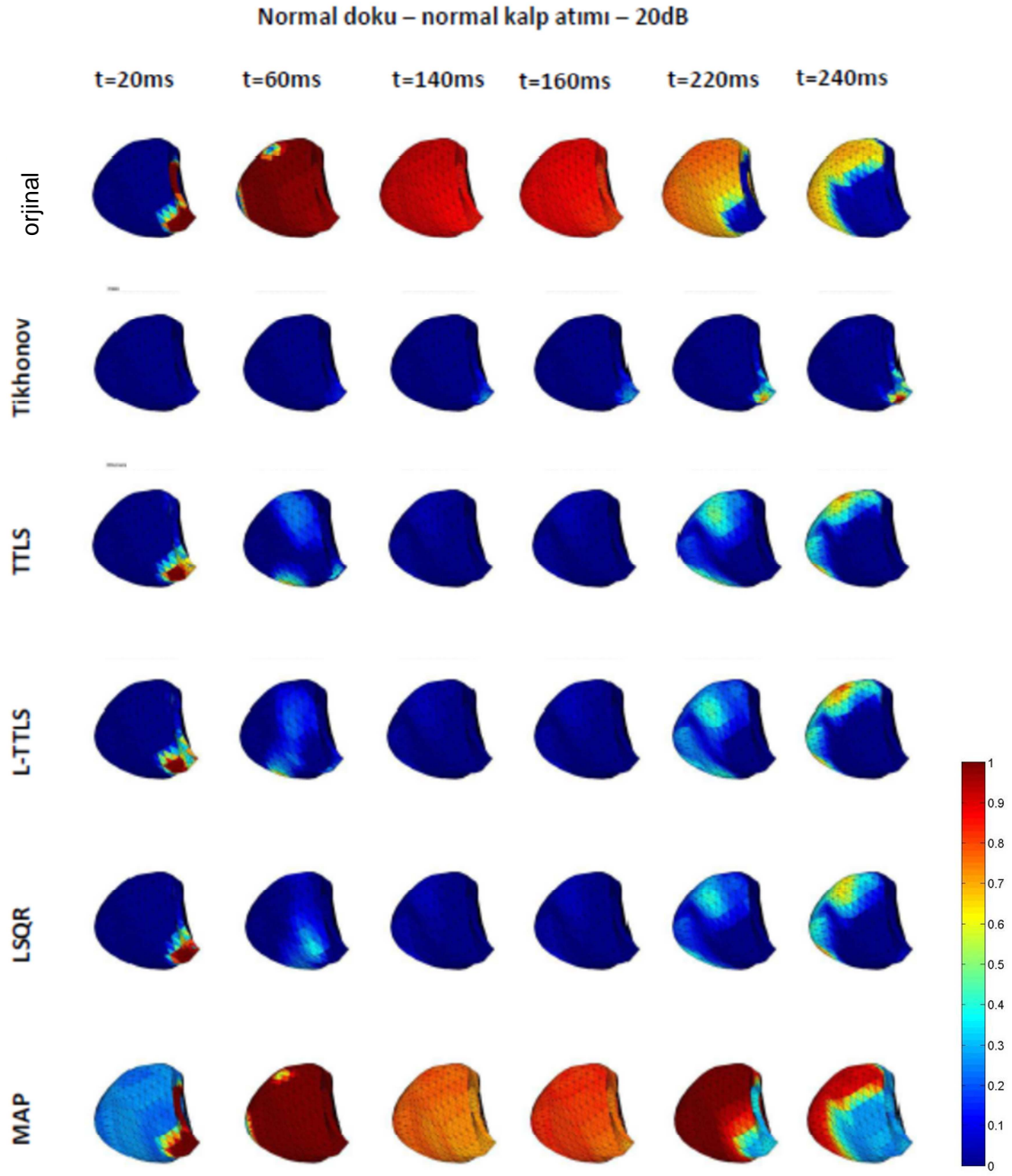
Şekil 35. Normal dokuda, ektopik kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).



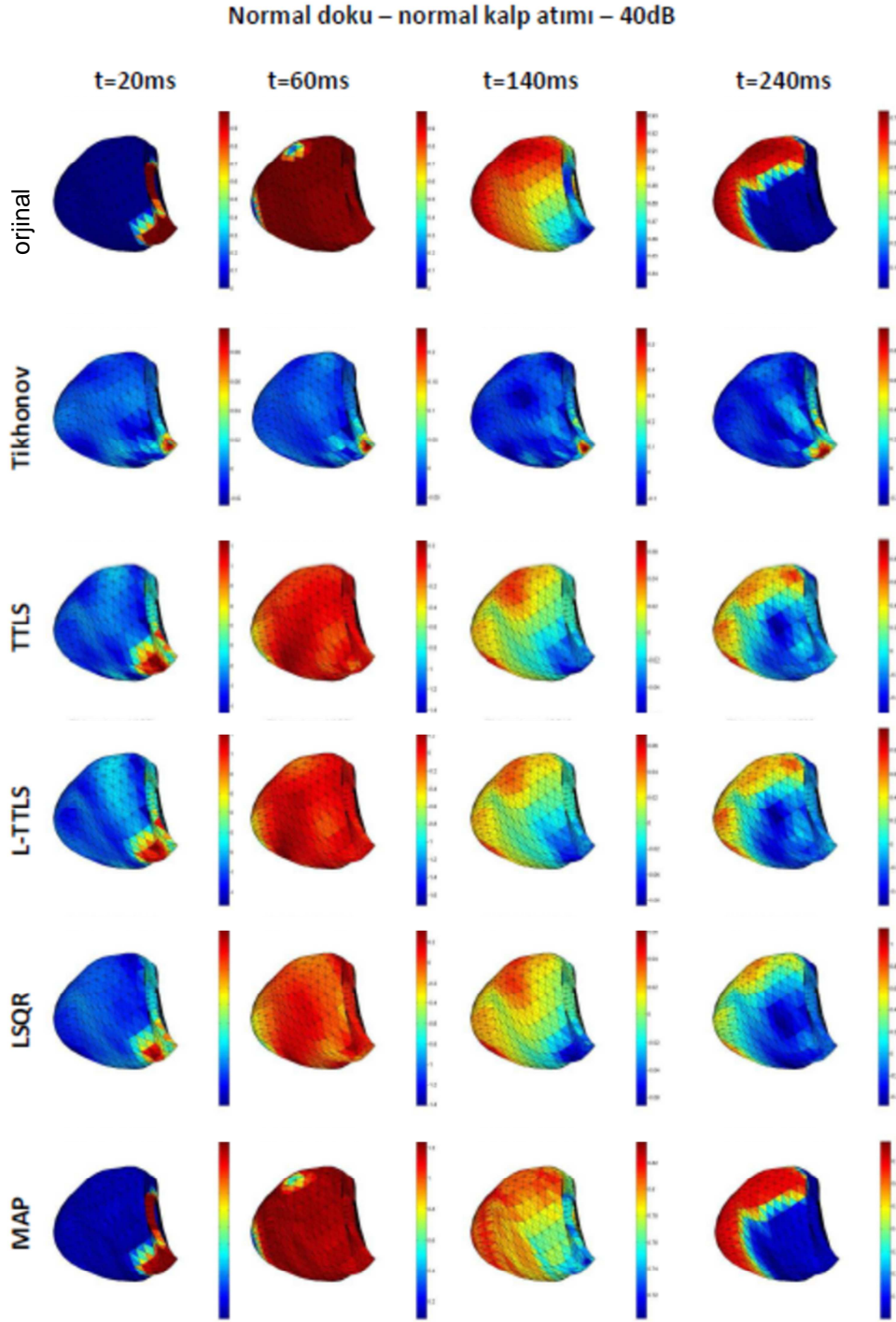
Şekil 36. Kısmi iskemik dokuda, ektopik kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).



Şekil 37. Normal dokuda, WPW sendromu varken ters EKG problem çözümleri (40 dB).

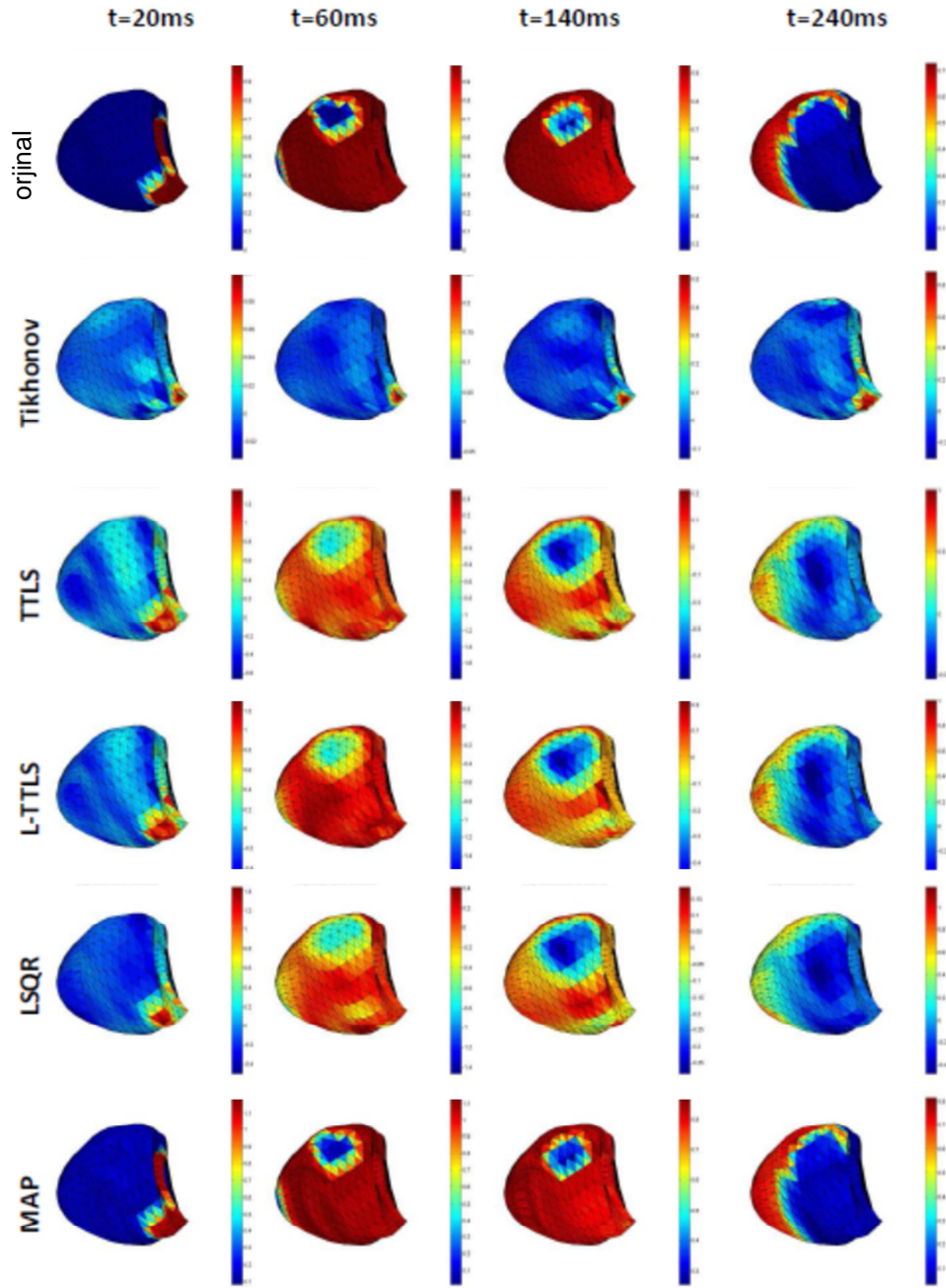


Şekil 38. Normal dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (20 dB).

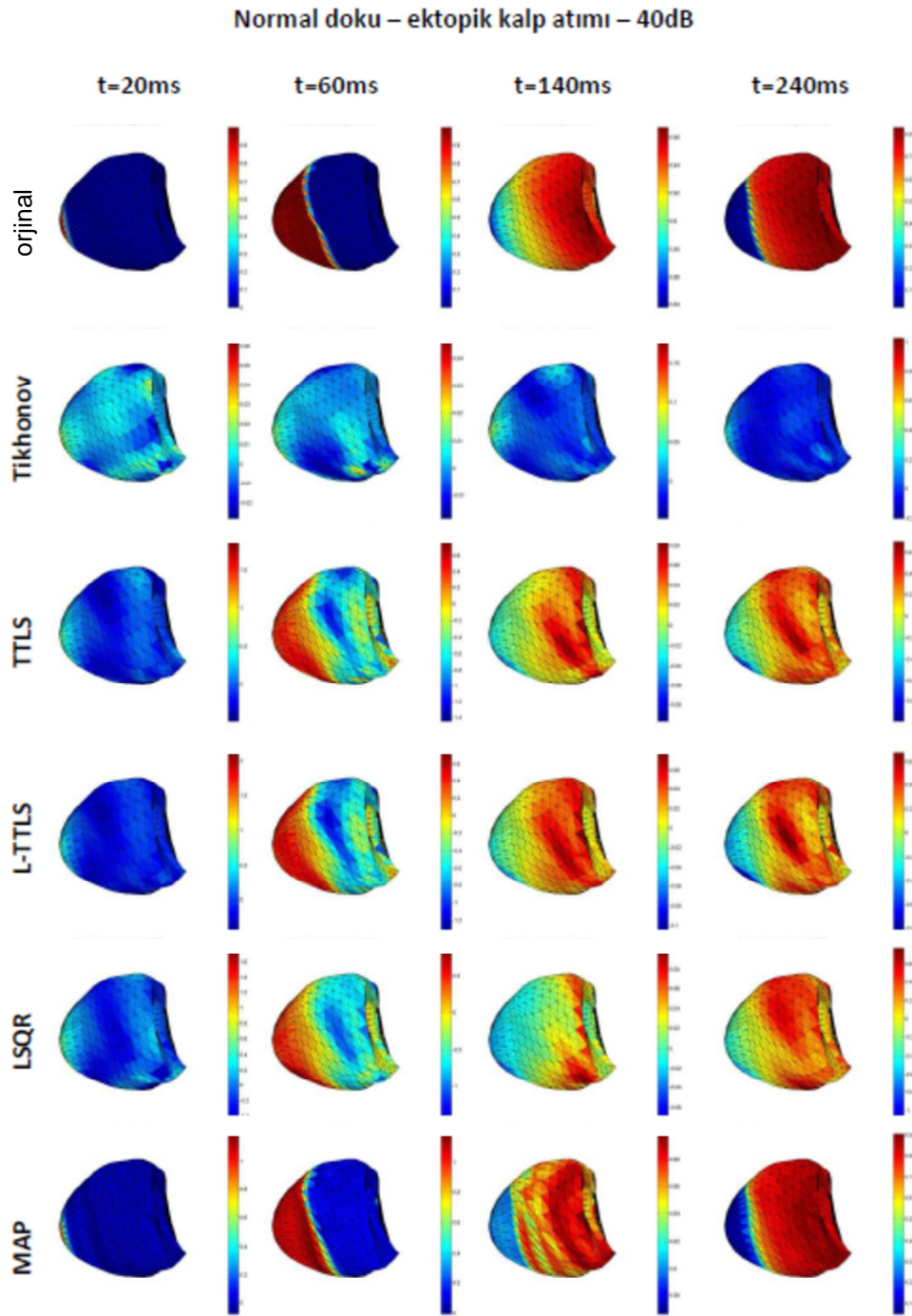


Şekil 39. Normal dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).

Kısmi iskemik doku – normal kalp atımı – 40dB

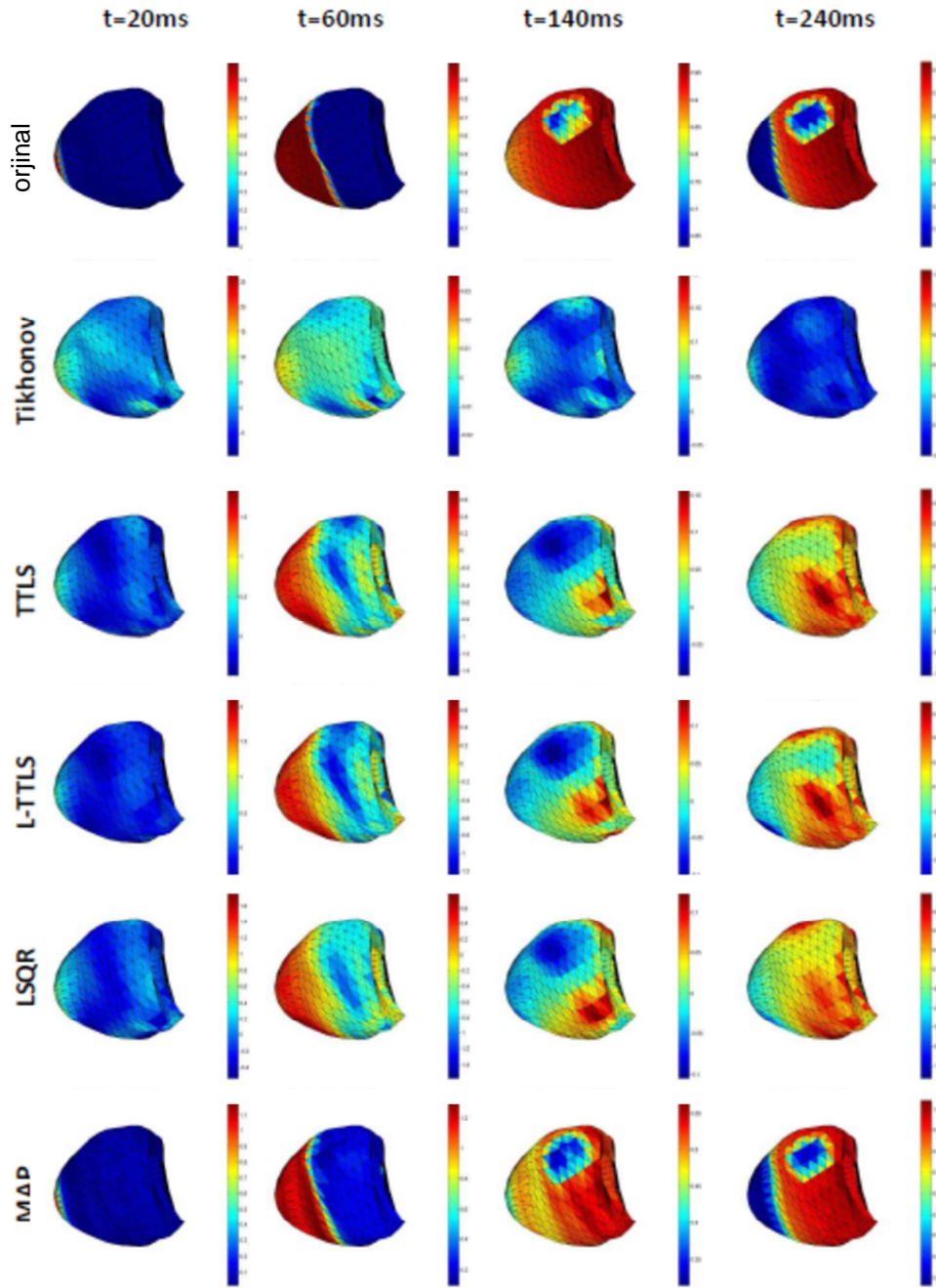


Şekil 40. Kısmi iskemik dokuda, normal kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).

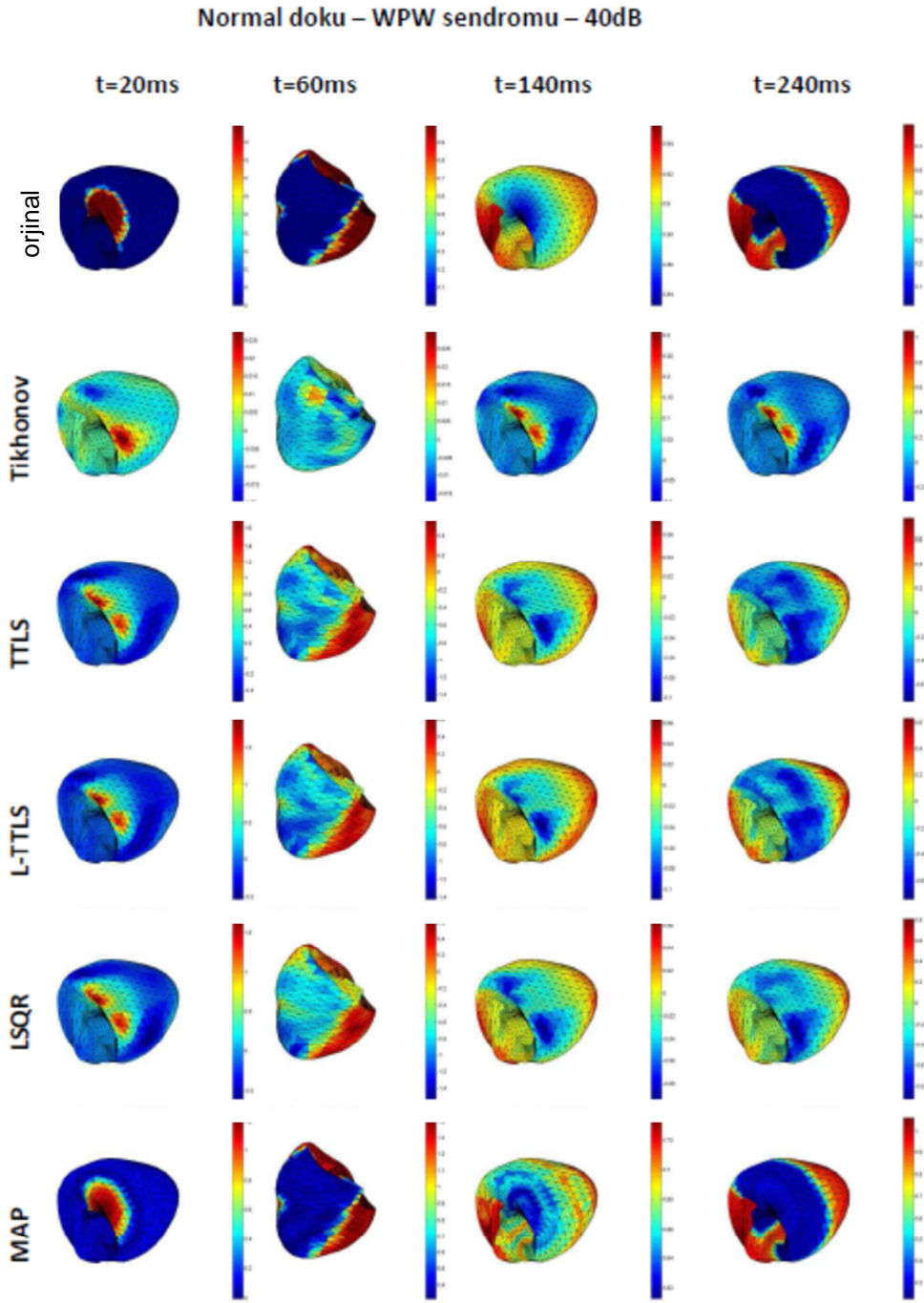


Şekil 41. Normal dokuda, ektopik kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).

Kısmi iskemik doku – ektopik kalp atımı – 40dB



Şekil 42. Kısmi iskemik dokuda, ektopik kalp atımı varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).



Şekil 43. Normal dokuda, WPW sendromu varken ters EKG problem çözümleri (farklı alt ve üst limitler) (40 dB).

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu projede, 3 boyutlu transmembran potansiyelleri cinsinden ters EKG problemi çözülmüştür. Bunun için öncelikle beş değişik durum için TMP dağılımları elde edilmiştir. Bunlar: normal kalp dokusunda normal kalp atımı, normal kalp dokusunda ektopik kalp atımı, kısmi iskemik kalp dokusunda normal kalp atımı, kısmi iskemik kalp dokusunda ektopik kalp atımı ve normal kalp dokusunda WPW sendromudur. Ardından ileri problem çözümü elde edilmiş, bu ileri problem çözümü kullanılarak iki farklı gürültü oranı için ters EKG problemi çözülmüştür. Bu çözüm için beş değişik düzenleştirme yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemler, Tikhonov düzenlestirmesi, TTLS, Lanczos TTLS, LSQR ve Bayesian MAP yöntemleridir.

Bu çalışmaya dahil edilen ters EKG çözüm yöntemlerinden Bayesian MAP yönteminin her kaynak modeli için en iyi performansı sergilediği görülmüştür. TTLS, LTTLS ve LSQR yöntemleri, uyarım noktalarını özellikle ektopik uyarım durumlarında başarıyla bulabilmişlerdir. Depolarizasyon dalgaönü de bu yöntemlerle, Bayesian MAP kadar iyi olmasa da tespit edilebilmiştir. Ancak bu yöntemler TMP değerlerinin kalp boyunca sabit kaldığı plato evresinde, oldukça başarısız olmuştur; kestirilen TMP potansiyel değerleri gerçek değerlerden çok düşük bulunmuştur. Tikhonov düzenlestirmesi bu çalışmada kullanılan performansı en düşük yöntemdir. Uyarım noktasını da, dalgaönünü de bulmakta başarısız kalmıştır. Ayrıca gürültünün artmasından da çok fazla etkilenmiştir.

Bu çalışmada bazı kısıtlamalar mevcuttur. En temel kısıtlama, ters EKG çözüm yöntemlerinin performansları en iyi olacak koşullarda kullanılmasıdır. Bunun anlamı, Bayesian MAP yönteminde önsel olasılığın verinin kendisinden kestirilmiş, diğer yöntemlerde de ilgili düzenleştirme parametresinin en yüksek korelasyon katsayısını verecek şekilde seçilmiş olmasıdır. Bu durumda karşılaştırmalar ideal durumlarda yapılabilmektedir. Bu konuda araştırmalarımız ve çalışmalarımız sürmektedir. Bayesian MAP'te, her kalp aritmisi durumu için farklı yerlerden uyarılmış, çok sayıda benzetim verisi elde etmek ve önsel pdf'i bu benzetim verilerinden kestirmek uygun bir yaklaşım olacaktır. Diğer yöntemler için literatürde önerilen düzenleştirme katsayısı bulma yöntemlerinden biri kullanılabilir.

Karşılaştığımız bir diğer zorluk da, daha hızlı performans vermesini bekleyerek dahil ettiğimiz Lanczos bidiyagonalizasyon tabanlı yöntemlerin sonuç verme sürelerinin diğerlerinden çok uzun olmasıdır. Bu beklentimize ters bir sonuç olmuştur. Ancak yineleme katsayısı seçme yöntemimiz göz önüne alındığında bu durum açıklanabilir. Mevcut durumda, 1'den başlayarak yüksek değerlere kadar her yineleme katsayısı için çözüm elde edilmekte,

bunların arasından en yüksek CC değerini veren yineleme katsayısı seçilmektedir. Ancak Lanczos bidiagonalizasyonu eğer çözüm küçük yineleme katsayısında bulunabilir ise avantajlıdır. Her yineleme katsayısı için ayrışmalar tekrar yapıldığı için, büyük yineleme katsayılarına doğru gidildikçe performans düşer. Bu problem, yineleme katsayısı için her değeri göz önünde bulundurmak yerine algoritma doğru yineleme katsayısına erişildiğinde programı durduracak şekilde değiştirilerek çözülebilir.

Bu projede katkı sağladığımız ikinci bir konu, fiber yönelimlerinin TMP benzetimleri üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Canlıdan kalpteki fiber yönelimini elde etmenin kolay bir yolu yoktur; kullanılma potansiyeli mevcut tek yöntem olan difüzyon ağırlıklı MR yöntemi de hastayı saatlerce cihazda hareketsiz tutmayı gerektirdiğinden, hala hayvan deneyleriyle elde edilmiş fiber yönelimlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu projede, fiber yönelimlerinin, dolayısıyla anizotropinin, TMP dağılımlarına nasıl bir etkisinin olduğunu araştırmak için aynı kalpte anizotropik ve izotropik varsayımlarla TMP dağılımları elde edilmiş ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Beklendiği üzere, izotropik varsayım doğru TMP dağılımları verememiştir. Ardından hatalı fiber yönelimleriyle anizotropik benzetimler yapılmıştır. Başka bir kalpten alınıp geometriye oturtulan fiber yönelimi kullanıldığı durumda, gerçek duruma kıyasla oldukça benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuç, genel bir fiber yönelimi bilgisiyle gerçekçi benzetimler yapılabileceğini gösterdiği için önemlidir.

Ancak bu durumda da hala açık sorular vardır. Birincisi, burada sadece tek bir kalple çalışma yapılmıştır. Burada vardığımız sonucun genel kabul görebilmesi için daha kapsamlı bir çalışma gerekmektedir. İkinci ve en önemli husus ise, insan ve hayvan kalplerinin yapısal farklılıklarıdır. Bu proje, iki hayvan kalbinin fiber yönelimlerinin benzerliğini ve benzer TMP dağılımları üretebildiğini göstermiştir ancak bunların insan kalbine uygulandığında nasıl sonuçlar vereceği de araştırılması gereken bir konudur.

Fiber yöneliminin ileri ve ters EKG çözümleri üzerindeki etkileri de önceden beri tartışılan ve araştırılan bir konudur. Ancak TMP cinsinden ters EKG problem çözümleri nispeten yakın zamanlı olduğu için, bu konuda da çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bu projenin ana unsurlarından birisi de ileri problem çözüm matrisinin analitik çözümlerle doğrulanmasıdır. TMP cinsinden ileri çözümlerde bu daha önce üzerine düşülmemiş bir konudur. Bu projede, (Farina, 2008)'de önerilen 1V-0V dolaştırma yöntemiyle ve FEM yaklaşımıyla elde edilen ileri problem çözüm matrisinin oluşturduğu sayısal çözümlerin analitik çözümlere yaklaştığı gösterilmiş, bunun hangi ağ yapılarında mümkün olduğu

incelenmiştir. Bunun için de COMSOL çoklu fizik ortamı ve onun ağ yapısı oluşturma esnekliği kullanılmıştır.

Ancak bu çalışmada da geliştirilmeye devam edilebilecek hususlar vardır. Her şeyden önemlisi, COMSOL'a her nokta için farklı fiber yönelimini tanıtmak ve anizotropik kalp için ileri problem çözümleri elde etmek gerekmektedir. Ayrıca, anizotropik küre modeli için de analitik çözüm mevcuttur ve bu durum için de analitik-sayısal çözüm karşılaştırmaları yapılabilir.

SCIRun kullanılarak yapılan ileri problem çözümlerinde COMSOL'daki ağ yapısı esnekliği ne yazık ki yoktur. SCIRun'a kendi ağ yapımızı tanıtmamız gerekmektedir. Bu da SCIRun'da yapabileceğimiz çalışmaları kısıtlamaktadır.

Bu projenin devamı olarak yapmayı planladığımız işler de, yukarıdaki tartışmaların ışığında şu şekilde belirlenmiştir:

- Ters EKG çözüm karşılaştırmalarında gürültü modellerinin çeşitlendirilmesi, geometrik hatanın da modele eklenmesi,
- Ters EKG çözüm yöntemlerinde parametrelerin veriden bağımsız olarak tanımlanması,
- Fiber yönelimlerinin TMP cinsinden ileri ve ters EKG çözümleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi,
- Fiber yönelimlerini insan kalbi için doğru bir şekilde tanımlayabilmek için yöntemler geliştirilmesi.

REFERANSLAR

- Ahmad G., Brooks D.H., MacLeod R. 1998. "An admissible solution approach to inverse electrocardiography", *Annals of Biomed. Eng.*, 26, 278-292.
- Aliev R.R., Panfilov A.V. 1996. "A simple two-variable model of cardiac excitation", *Chaos, Solitons & Fractals*, 7-3, 293-301.
- Aydin U., Dogrusoz Y.S. 2011. "A Kalman Filter Based Approach to Reduce the Effects of Geometric Errors and the Measurement Noise in the Inverse ECG Problem", *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49-9, 1003-1013.
- Barr R., Pilkington T., Boineau J., Rogers C. 1970. "An inverse electrocardiographic solution with an on-off model", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 17, 49-57.
- Barr R.C., Ramsey M., Spach M.S. 1977. "Relating epicardial to body surface potential distributions by means of transfer coefficients based on geometry measurements", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, 24, 1-11.
- Barr R.C., Spach M. 1978. "A comparison of measured epicardial potentials with epicardial potentials computed from body surface measurements in the intact dog", *Adv. Cardiol.*, 21, 19-22.
- Bayley R., Kalbfleisch J., Berry P. 1969. "Changes in the body's QRS surface potentials produced by alterations in certain compartments of the nonhomogeneous conducting model", *American Heart Journal*, 77-4, 517-528.
- Bedir G. 2015. Forward problem of electrocardiography in terms of 3D transmembrane potentials using COMSOL. Ocak, ODTÜ, Ankara.
- Berrier K.L., Sorensen D.C., Khoury D.S. 2004. "Solving the inverse problem of electrocardiography using a Duncan and Horn formulation of the Kalman filter", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 51, 507-515.
- Besl P.J., McKay N.D. 1992. "Method for registration of 3-d shapes", *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 14(2), 239 – 256.
- Brooks D.H., Ahmad G.F., MacLeod R.S., Maratos G.M. 1999. "Inverse Electrocardiography by simultaneous imposition of multiple constraints", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 46-1, 3-18.

Cheng L. 2001. Non-Invasive Electrical Imaging of the Heart.(PhD Thesis). Univ. of Auckland, New Zealand.

Cheng L.K., Bradley C.P., Pullan A.J. 2003. "Effects of experimental and modeling errors on electrocardiographic inverse formulations", IEEE Trans. Biomed. Eng., 50, 23–32.

Cheng L.K., Bodley C.P., Pullan A.J. 2003b."Comparison of Potential- and Activation-Based Formulations for the Inverse Problem of Electrocardiology", IEEE Trans. Biomed. Eng., 50, 11-22.

Cheng L.K., Sands G.B., French R.L., Withy S.J., Wong S.P., Legget M.E., Smith W.M., Pullan A.J. 2005."Rapid construction of a patient-specific torso model from 3D ultrasound for non-invasive imaging of cardiac electrophysiology", Med. Biol. Eng. Comput., 43, 325-330.

COMSOL Multiphysics, <http://www.comsol.com/products>, Son erişim tarihi: Nisan 2015

Cuppen J.J., Van Oosterom A. 1984. "Model studies with the inversely calculated isochrones of ventricular depolarization", IEEE Trans. Biomed. Eng., BME-31, 652–659.

Cunedioglu U., Yilmaz B. 2009. "Combination of computer simulations and experimental measurements as the training dataset for statistical estimation of epicardial activation maps from venous catheter recordings", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 56(3): 837-845.

Durrer D., Van Dam R.T., Freud G., Janse M., Meijler F., Arzbaeher R. 1970. "Total excitation of the isolated human heart", Circulation, 41(6), 899-912.

El-Jakl J., Champagnat F., Goussard Y. 1995."Time-space regularization of the inverse problem of electrocardiography", IEEE EMBC and CMBEC, Montreal, Canada.

Farina D. 2008. Forward and inverse problems of electrocardiography: Clinical investigations., PhD thesis, Universitätsverlag Karlsruhe.

Fierro R., Golub G., Hansen P.C., O'Leary D. 1997. "Regularization by truncated total least squares", SIAM Journal on Scientific Computing, 18-4, 1223-1241.

Fischer G., Tilg B., Wach P., Modre R., Leder U., Nowak H. 1999."Application of high-order boundary elements to the electrocardiographic inverse problem", Comput. Method Prog. Biomed., 58, 119–131.

Fischer G. et al. (2000) "A bidomain model based BEM-FEM coupling formulation for anisotropic cardiac tissue," *Annals of Biomedical Engineering* 28.10: 1229-1243.

Franzone P.C., Guerri L., Taccardi B., Viganotti C. 1985. "Finite element approximation of regularized solution of the inverse potential problem of electrocardiography and application to experimental data", *Calcolo*, 22-1, 91-186.

Franzone P.C., Guerri L., Tentonia S., Viganotti C., Spaggiari S., Taccardi B. 1985b. "A numerical procedure for solving the inverse problem of Electrocardiography. analysis of the time-space accuracy from in vitro experimental data", *Math. Biosci.*, 77, 353-396.

Gavvani A.M., Dogrusoz Y.S. 2011. "Use of Genetic Algorithm for Selection of Regularization Parameters in Multiple Constraint Inverse ECG Problem", *IEEE EMBS conference*, August 30 – September 3, Boston, MA.

Ghodrati A., Brooks D.H., Tadmor G., MacLeod R.S. 2006. "Wavefront-based models for inverse electrocardiography", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53-9, 1821–1831.

Ghosh S., Rudy Y. 2009. "Application of L1-Norm Regularization to Epicardial Potential Solution of the Inverse Electrocardiography Problem", *Annals of Biomedical Engineering*, 37-5, 902–912.

Greensite F. 2001. Myocardial activation imaging. *Computational Inverse Problems in Electrocardiography*. Editor: Johnston P.R. Southampton, UK: WITpress.

Greensite F. 2003. "The temporal prior in bioelectromagnetic source imaging problems", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 50-10, 1152–1159.

Guise J.D., Gulrajani R., Savard P., Guardo R., Roberge F. 1985. "Inverse recovery of two moving dipoles from simulated surface potential distributions on a realistic human torso model", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 32, 126-35.

Gulrajani R.M., Savard P., Roberge FA. 1988. "The inverse problem of electrocardiography: Solutions in terms of equivalent sources", *CRT Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 16, 171-214.

Gulrajani R.M. 1998. "The forward and inverse problems of electrocardiography", *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 17, 84–101, 122.

Guyton A.C., Hall J.E. 2006. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders.

Hansen P.C. 1998. Rank-Deficient and Discrete Ill-Posed Problems. Philadelphia:SIAM.

He B., Wu D. 2001.“Imaging and Visualization of 3-D Cardiac Electric Activity”, IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, 5-3, 181-186.

He B., Li G., Zhang X. 2002.“Noninvasive three-dimensional activation time imaging of ventricular excitation by means of a heart-excitation model”, Phys. Med. Biol., 47, 4063-4078.

He B., Li G., Zhang X. 2002b.“Noninvasive imaging of cardiac transmembrane potentials within three-dimensional myocardium by means of a realistic geometry anisotropic heart model”, Phys. Med. Biol., 47, 4063–4078.

He B., Li G., Zhang X. 2003.“Noninvasive imaging of cardiac transmembrane potentials within three-dimensional myocardium by means of a realistic geometry anisotropic heart model”, IEEE Trans. Biomed. Eng., 50-10, 1190-1202.

Huebner K., Thorton E.1987. The Finite Element Method for Engineer. New York: Wiley.

Huiskamp G., VanOosterom A. 1988.“The depolarization sequence of the human heart surface computed from measured body surface potentials”, IEEE Trans. Biomed. Eng., 35-12, 1047-1058.

Huiskamp G., Greensite F. 1997. “A new method for myocardial activation imaging”, IEEE Trans. Biomed. Eng., 44-6, 433–446.

Iakovidis I, Gulrajani R. 1992.“Improving Tikhonov regularization with linearly constrained optimization: Application to the inverse epicardial potential solution”, Mathematical Biosciences, 112, 55-80.

Jiang M., Xia L., Shou G., Tang M. 2007.“Combination of the LSQR method and a genetic algorithm for solving the electrocardiography inverse problem”, Phys. Med. Biol., 52 1277–1294.

Jiang M., Xia L., Shou G., Wei Q., Liu F., Crozier S. 2009.“Effect of cardiac motion on solution of the electrocardiography inverse problem”, IEEE Trans Biomed Eng., 56-4, 923-931.

Johnson C., MacLeod R.S., Ershler P. 1992.“A computer model for the study of electrical current flow in the human thorax”, Comp. in Biol. & Med., 22, 305-23.

Johnson C., MacLeod R. 1994. "Nonuniform spatial mesh adaption using a posteriori error estimates: applications to forward and inverse problems", *Appl. Num. Anal.*, 14, 311-326.

Johnson C.R. 1997. Computational and numerical methods for bioelectric field problems, *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 25, 1-81.

Johnson C.R. 2001. Adaptive finite element and local regularization methods for the inverse ECG problem. pp. 51-88. *Inverse Problems in Electrocardiography*, ser. *Advances in Computational Biomedicine*. Editör: Johnston P. Southampton U.K.: WIT Press.

Joly D., Goussard Y., Savard P. 1993. "Time-recursive solution to the inverse problem of electrocardiography a model-based approach", *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 15th Annual International Conference*, San Diego, CA.

Jones S.A. 2008. *ECG Success: Exercises in ECG Interpretation.*, F. A. Davis.

Kay S.M. 1993. *Fundamentals of Statistical Signal Processing: Estimation Theory*. Prentice-Hall.

Khoury D.S. 1995. "Use of Current Density in the Regularization of the Inverse Problem of Electrocardiography", *Proc. 17th Annual IEEE EMBS Conf.*

Klabunde R.E. 2004. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams and Wilkins.

Kleber A.G., Riegger C.B., Janse M.J. 1987. "Extracellular K⁺ and H⁺ shifts in early ischemia: Mechanisms and relation to changes in impulse propagation", *Journal of molecular and cellular cardiology*, 19, 35-44.

Li G., He B. 2001. "Localization of the site of origin of cardiac activation by means of a heart-model-based electrocardiographic imaging approach", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 48-6, 660-669.

Liu Z., Liu C., He B. 2006. "Noninvasive reconstruction of three dimensional ventricular activation sequence from the inverse solution of distributed equivalent current density", *IEEE Trans. Med. Imag.*, 25-10, 1307-1318.

MacLeod R.S. 1990. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty as a Model of Cardiac Ischemia: Clinical and Modeling Studies*. (Doktora Tezi). Dalhausie University, Halifax, N.S., Canada.

MacLeod R.S., Lux R.L., Tacardi B. 1997. "A possible mechanism for electrocardiographically silent changes in cardiac repolarization", *Journal of Electrocardiology*, 30, 114–121.

MacLeod R.S., Brooks D.H. 1998. "Recent progress in inverse problems in Electrocardiography", *IEEE Eng. in Med. and Bio. Soc. Mag.*, 17, 73-83.

Malmivuo J., Plonsey R. 1995. *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press.

Martin R.O., Pilkington T.C., Morrow M.N. 1975. "Statistically constrained inverse Electrocardiography", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 22, 487-492.

Modre R., Tilg B., Fischer G., Wach P. 2001. "An iterative algorithm for myocardial activation time imaging", *Comp. Meth. and Prog. in Biomedicine*, 64, 1–7.

Modre R., Tilg B., Fischer G., Wach P. 2002. "Noninvasive myocardial activation time imaging: A novel inverse algorithm applied to clinical ECG mapping data", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 49-10, 1153-1161.

Modre R. et al. 2006. "Cardiac anisotropy: is it negligible regarding noninvasive activation time imaging?" *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on BME* 53.4: 569-580.

Nielsen P., Le Grice I., Smaill B., Hunter P. 1991. "Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart", *Am. J. Physiol*, 260(29), H1365-H1378.

Ohyu S., Okamoto Y., Kuriki S. 2002. "Use of the ventricular propagated excitation model in the magnetocardiographic inverse problem for reconstruction of electrophysiological properties", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 49-6, 509-519.

Oster H., Rudy Y. 1992. "The use of temporal information in the regularization of the inverse problem of electrocardiography", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 39-1, 65-75.

Oster H., Rudy Y. 1997. "Regional regularization of the electrocardiographic inverse problem: A model study using spherical geometry", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44-2, 188-199.

Paige C.C., Saunders M.A. 1982. "LSQR: An Algorithm for Sparse Linear Equations and Sparse Least Squares", *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, 8-1, 43-71.

Plonsey R. 1969. *Bioelectric Phenomena*, New York, NY: McGraw-Hill, Inc.

Pullan A. 1996. "A high order coupled finite element/boundary element torso model", IEEE Trans. Biomed. Eng., 43, 292-298.

Pullan A.J., Cheng L.K., Nash M.P., Bradley C.P., Paterson D.J. 2001. "Noninvasive electrical imaging of the heart: Theory and model development", Annals of Biomed. Eng., 29, 817-836.

Pullan A.J., Buist M.L., Cheng L.K. 2005. "Mathematically modelling the electrical activity of the heart: from cell to body surface and back again," World Scientific.

Rahimi, A., Xu, J., Wang, L. 2014. "Hierarchical multiple-model Bayesian approach to transmural electrophysiological imaging", Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics), 8674 LNCS, PART 2, 538-545.

Rahimi, A., Sapp, J., Xu, J., Bajorski, P., Horacek, M., Wang, L. 2015. "Examining the Impact of Prior Models in Transmural Electrophysiological Imaging: A Hierarchical Multiple-Model Bayesian Approach". IEEE Trans. Med. Imag., 2015.

Ramanathan C., Jia P., Ghanem R., Calvetti D., Rudy Y. 2003. "Noninvasive Electrocardiographic Imaging (ECGI): Application of the Generalized Minimal Residual (GMRes) Method", Annals of Biomedical Engineering, 31, 981–994.

Ramanathan C., Ghanem R.N., Jia P., Ryu K., Rudy Y. 2004. "Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia", Nature Medicine, 10, 422-428.

Rodriguez B., Trayanova N., Noble D. 2006. "Modeling cardiac ischemia", Annals of the New York Academy of Sciences, 1080(1), 395-414.

Rudy Y., Plonsey R. 1979. "The eccentric spheres model as the basis for a study of the role of geometry and inhomogeneities in electrocardiography", IEEE Trans Biomed. Eng., 26, 392-399.

Rudy Y., Plonsey R. 1980. "A comparison of volume conductor and source geometry effects on body surface and epicardial potentials", Circ. Res., 46, 283-291.

Rudy Y., Messinger-Rapport B.J. 1988. "The inverse problem in electrocardiography: Solutions in terms of epicardial potentials", CRC Crit. Rev. in Biomed. Eng., 16, 215–268.

Saleheen H.I., Ng K.T. 1997. "New finite difference formulations for general inhomogeneous anisotropic bioelectric problems", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 44(9), 800-809.

Scientific Computing and Imaging (SCI) Enstitüsü, Utah Üniversitesi, www.sci.utah.edu Son erişim tarihi: Nisan 2015

Serinagaoglu Y., Brooks D.H., MacLeod R.S. 2005. "Bayesian Solutions and Performance Analysis in Bioelectric Inverse Problems", IEEE Trans. Biomed. Eng, 52-6, 1009-1020.

Serinagaoglu Y., Brooks D.H., MacLeod R.S. 2006. "Improved Performance of Bayesian Solutions for Inverse Electrocardiography using Multiple Information Sources", IEEE Trans. Biomed. Eng., 53-10, 2024-2034.

Seyedebrahimi M. 2015. "Simulation of transmembrane potential propagation in three dimensional ventricular tissue using Aliev Panfilov model. MS Thesis. Şubat ODTÜ, Ankara.

Shepard D. 1968. "A two-dimensional interpolation function for irregularly spaced data", In Proceedings of the 23rd ACM national conference, pages 517-524.

Shou G., Xia L., Jiang M., Wei Q., Liu F., Crozier S. 2008. "Truncated Total Least Squares: A New Regularization Method for the Solution of ECG Inverse Problems", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 55-4, 1327-1335.

Shou G., Xia L., Liu F., Jiang M., Crozier S. 2011. "On epicardial potential reconstruction using regularization schemes with the L1-norm data term", *Phys. Med. Biol.*, 56, 57-72.

Stanley P.C., Pilkington T.C. 1989. "The combination method: A numerical technique for electrocardiographic calculations", IEEE Trans. Biomed. Eng., 36, 456-461.

Stinstra J.G., Shome S., Hopenfeld B., MacLeod R.S. 2005. "Modelling passive cardiac conductivity during ischaemia", Medical and Biological Engineering and Computing, 43(6), 776-782.

Swenson D., Stinstra J., Burton B., Aras K., Healy L., MacLeod R.S. 2009. "Evaluating the effects of border zone approximations with subject specific ischemia models", In World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany, pages 1680-1683.

Throne R. D., Olson L. G. 2000. "A Comparison of Spatial Regularization with Zero and First Order Tikhonov Regularization for the Inverse Problem of Electrocardiography", Computers in Cardiology, 27, Cat 00CH37163.

Tikhonov A.N., Arsenin V.Y. 1977. Solution of Ill-Posed Problems. Washington: Winston and Sons.

Tilg B., Fischer G., Modre R., Hanser F., Messnarz B., Schocke M., Kremser C., Berger T., Hintringer F., Roithinger F. X. 2002. "Model-based imaging of cardiac electrical excitation in humans", IEEE Trans. Med. Imag., 21-9, 1031–1039.

Tung L. 1978. A bidomain model for describing ischemic myocardial D-C potentials. (Ph.D. thesis) M.I.T. Cambridge, Mass.

Vander A.J., Sherman J.H., Luciano D.S. 2000. Human Physiology. McGraw-Hill Education.

Van Oosterom A. 1999. "The use of spatial covariance in computing pericardial potentials", IEEE Trans. Biomed. Eng., 46-7, 778-787.

Wang L., Zhang H., Wong K., Liu H., Shi P. 2009. "Electrocardiographic simulation on personalized heart-torso structures using coupled meshfree-bem platform", Lecture Notes in Computer Science, 2, 175-200.

Weiss J., Shine K.I. 1982. "Extracellular K⁺ accumulation during myocardial ischemia in isolated rabbit heart", Am J Physiol, 242(4), H619-H628.

Weiss J.N., Venkatesh N., Lamp S.T. 1992. "ATP-sensitive K⁺ channels and cellular K⁺ loss in hypoxic and ischaemic mammalian ventricle", The Journal of physiology, 447(1), 649-673.

Yamashita Y., Takahashi T. 1984. "Use of the finite element method to determine epicardial from body surface potentials under a realistic torso model", IEEE Trans Biomed. Eng., 31, 611-621.

Zhang X., Ramachandra I., Liu Z., Muneer B., Pogwizd S.M., He B. 2005. "Noninvasive three-dimensional electrocardiographic imaging of ventricular activation sequence", Amer. J. Physiol. Heart Circul. at. Physiol., 289-6, H2724-32.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. YEŞİM SERİNAĞAOĞLU DOĞRUSÖZ
Proje No:	111E258
Proje Başlığı:	Kalbin Elektriksel Aktivitesinin 3 Boyutlu Transmembran Potansiyel Dağılımları Cinsinden Girişimsiz Olarak Görüntülenmesi
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	30
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ORTA DOĞU TEKNİK Ü.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/04/2012 - 01/04/2015
Onaylanan Bütçe:	168775.0
Harcanan Bütçe:	134310.22
Öz:	<p>Vücut yüzeyi potansiyel (VYP) ölçümlerinden kalpteki elektriksel kaynakların kestirilmesine ters elektrokardiografi (EKG) problemi denir. Bu yöntem, ölümcül de olabilecek kalp hastalıklarının teşhisinde ve tedavi planlamasında hekimlere yol gösterme potansiyeline sahiptir. Ancak, bu problem kötü konumlanmış bir problemdir ve ölçümlerdeki az miktarda gürültü bile sınırsız çözümler bulunmasına yol açmaktadır. Bunun üstesinden gelebilmek için literatürde, başta Tikhonov düzenlileştirilmesi olmak üzere çeşitli düzenlileştirme yöntemleri uygulanmıştır. Ancak uygulanan her yöntem farklı durumlarda test edilmiştir; henüz hangi yöntemin en iyi yöntem olduğu konusunda fikir birliği sağlanamamıştır.</p> <p>Son zamanlarda, üç boyutlu miyokart dokusunda da detaylı bilgi verebildiği için, transmembran potansiyelleri (TMP) cinsinden ters EKG çözümleri popülerleşmiştir. Ancak henüz bu alanda az sayıda çalışma vardır ve özellikle farklı kalp aritmilerinde farklı yöntemlerin nasıl performans sergileyeceği bilinmemektedir. Bu projede temel amaç, bu açığı kapatmak, farklı elektriksel dağılımlar için literatürdeki belli başlı yöntemlerle ters EKG problemini çözmektir. Bu projede, kapsamlı bir çalışmayla, önerilen yöntemlerin performansları aynı test verisiyle ve aynı kriterler kullanılarak objektif bir şekilde karşılaştırılabilmiştir. Ayrıca farklı aritmiler için TMP benzetimleri ve buna bağlı VYPlar elde edildiği için, yöntemlerin bu farklı aritmiler karşısında nasıl bir performans sergilediği de araştırılmıştır. Öncelikle Aliev-Panfilov yöntemiyle farklı kalp aktiviteleri için TMP benzetimleri yapılmış, ardından ileri EKG problemi çözülerek bu dağılımlardan VYP dağılımları bulunmuştur. Bu dağılımlar ters EKG çözümlerinde kullanılmıştır. Uygulanan beş değişik ters EKG çözüm yönteminden her durumda en başarılı yöntemin Bayesian MAP olduğu gözlenmiştir. TTLS, LTTLS ve LSQR yöntemlerinin de uyarım noktalarını ve dalga önünü bulmakta çok kötü performans sergilemediği görülmüştür.</p> <p>Bu proje kapsamında iki ayrı dalda daha literatüre katkı sağlanmıştır. Bunlardan ilki, fiber yönelimlerinin TMP dağılımlarına etkilerinin incelenmesidir. Başka bir kalpten aktarılan fiber yönelimini kullanmanın izotropik varsayım kullanmaktan daha doğru sonuçlar verdiği gözlenmiştir. İkinci katkı da, TMP dağılımları cinsinden FEM yöntemi ile ileri problem çözümünün doğrulamasıdır. Uygun ağ sıklığına ulaşıldığında sayısal çözümün analitik çözüme yakınsadığı gösterilmiştir.</p>
Anahtar Kelimeler:	Elektrokardiografi, ileri problem, ters problem, transmembran potansiyeli
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır
Projeden Yapılan Yayınlar:	1- Transmembran Potansiyel Dağılımlarının 3 Boyutlu Normal ve Kısmi İskemik Ventriküler Geometride Simülasyonu (Bildiri - Ulusal Bildiri - Sözlü Sunum), 2- COMSOL Çoklu Fizik Ortamı Kullanılarak Elektrokardiyografide İleri Problem Çözümü (Bildiri - Ulusal Bildiri - Sözlü Sunum),